FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940 — THÈSE — N° 171

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Léon GERBER

Né le 11 Août 1913 à Lodz (Pologne)

Nos connaissances actuelles sur le centre régulateur de l'hematopoïese

Président : **M. TANON**, *Professeur*

Imprimerie PASCAL

31, Av. des Gobelins

PARIS 13e

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Léon GERBER

Né le 11 Août 1913 à Lodz (Pologne)

Nos connaissances actuelles sur le centre régulateur de l'hematopoïese

Président : **M. TANON**, *Professeur*

Imprimerie PASCAL
31, Av. des Gobelins
PARIS 13e
1940

LE DOYEN . . . . . **TIFFENEAU**

.1— PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	Past-Vallerry-Radot
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	AUBERTIN
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI
Clinique des Mal. mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER ABRAMI FIESSINGER RATHERY
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies de enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	CUNÉO GOSSET GRÉGOIRE LENORMANT
Clinique ophtalmologique	VEILTER
Clinique urologique	CHEVASSU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE JEANNIN LÉVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique oto-rhino-larynologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique de cardiologie	LAUBRY
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD MULON OLIVIER SANNIÉ VERNE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

II.— AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
BARIÉTY Pathologie médicale
BERNARD Etienne Pathol. médicale
BESANÇON Justin Hydrologie
BOULIN Pathologie médicale
BONNET Bactériologie
BOULANGER Chimie
BULLIARD Histologie
CACHERA Pathologie médicale
GARCIN Pathologie médicale
COSTE Pathologie médicale
CORDIER Anatomie
DOGNON Physique
FEVRE Pathologie chirurgicale
FUNCK Pathologie chirurgicale
GALLIARD Parasitologie
GAYET Physiologie
DE GENNES Pathologie médicale
GIROUD Histologie
Mlle Gauthier-VILLART Pathol. méd.
HAGUENAU Pathologie médicale
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
JOANNON Hygiène

MM.

LACOMME Obstétrique
LANTUÉJOUL Obstétrique
LAVIER Parasitologie
LENEGRE Pathologie médicale
LELONG Pathologie médicale
LEMAIRE Pathol. expérimentale
Mlle J. LEVY Pharmacologie
MARGHAL Pathologie médicale
MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale
MOLLARET Pathologie médicale
MOUQUIN Pathologie médicale
PATEL Pathologie chirurgicale
PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
RENARD Ophtalmologie
RICHET Physiologie
SÉNEQUE Pathologie chirurgicale
SICARD Pathologie chirurgicale
SOULIE Pathologie médicale
SUREAU Obstétrique
TURPIN Pathologie médicale
WILMOTH Pathologie chirurgicale

III.— AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
BUSQUET Pharmacologie
CHAILLEY-BERT Physiologie
GUÉNIOT Obstétrique
HEITZ-BOYER Pathologie chirurg.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
LE LORIER Obstétrique
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
VAUDESCAL Obstétrique

IV.— AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE BRULÉ CATALA GASTINEL CHEVALLIER CHABROL DONZELOT DUVOIR HUGUENIN LAROCHE G. LIAN MOREAU PIÉDELIÈVRE SÉZARY	Clinique médicale

MM.	
BASSET BROCQ CADENAT de GAUDART d'ALLAINES LEVEUF MOULONGUET GATELLIER MOURE QUENU	Clinique chirurgicale

M. M	
ECALLE METZGER PORTES VIGNES	Clinique obstétricale

V.— CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLÉ	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE (In memoriam)

Qui s'est toujours oubliée et qui a toujours pensé aux autres.

A MON PÈRE

Qui a tout fait pour que sit nobis vita levis

A MON FRÈRE

A CELLE QUI DANS LA PETITE MAISON
AUX VOLETS BLEUS, M'A CRÉÉ UN FOYER,
M'A SOUTENU ET AIDÉ.

A MON CAMARADE D'ÉTUDES

Compagnons de toutes les joies, confident
de toutes les peines qui se fait
lui-même et a qui je dois beaucoup

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PRÉSIDENT TANON

Membre de l'Académie de Médecine

Qui à bien voulu accepter la soutenance
de notre Thèse.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGES

M. le Professeur ACHARD
M. le Professeur CUNEO
M. le Docteur RAMOND
M. le Professeur PROUST (In memoriam)
M. le Professeur LEREBOULLET
M. le Professeur GOUGEROT
M. le Professeur GUILLAIN
M. le Docteur VIGNES

EXTERNAT

M. le Docteur PICOT
M. le Docteur PREVOST
M. le Professeur CHEVASSU
M. le Docteur TINEL

INTRODUCTION

La neurologie s'est enrichie depuis quelques années d'un nouveau chapitre d'un très haut intérêt scientifique et qui pourrait avoir des conséquences importantes en pathologie générale, nous voulons parler de la régulation nerveuse centrale de la formule sanguine.

Cette notion, que le système nerveux central et, surtout le méso-diencéphale, comme nous le verrons ultérieurement, intervient pour établir l'équilibre des éléments figurés du sang, indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, est de date récente. Les études relatives à ce sujet se sont de plus en plus multipliées, des observations et communications ont été publiées et à l'heure actuelle nous possédons des preuves suffisantes, au point de vue expérimental, anatomique et clinique pour nous permettre de pouvoir affirmer la réalité d'un tel appareil régulateur.

Cette constatation, faite à propos de cas cliniques, notamment au cours des affections intéressant la région diencéphalique et infundibulo-tubéro-hypophysaire, est d'une importance capitale. Elle permet d'entrevoir la pathogénie et la physio-pathologie de certains syndrômes, sanguins qui, jusque-là, étaient encore obcurs et mal connus. Des horizons nouveaux s'ouvrent devant nous par la connaissance de ce centre régulateur de l'hématopoièse, et si son mode d'action et son mécanisme présentent encore des lacunes, qui, grâce aux investigations des chercheurs seront bientôt élucidées, il n'en reste pas moins vrai qu'il a déjà suscité un très grand nombre de travaux intéressants. Ce qu'on sait déjà du groupement dans la région infundibulo-tubérienne des centres multiples, présidant à la régulation des grandes

fonctions végétatives, comme celle du sommeil, de la thermogenèse, du métabolisme de l'eau, des hydrates de carbone, des graisses, vient à l'appui de cette hypotèse, les variations sanguines coincidant avec les modifications végétatives. Il été donc logique de supposer l'existence d'un centre régulateur, siégeant dans la même région, qui aurait sous sa dépendance l'équilibre hématopoiétique; cette hypothèse est actuellement amplement confirmée.

Les chercheurs sont allés plus loin encore et ils ont également voulu établir un centre régulateur du milieu acido-basique du sang, qui aurait pour rôle de maintenir la stabilité du Ph. sanguin. Ces recherches sont encore trop récentes pour nous permettre de conclure d'une façon ferme.

Le but de notre travail consiste à passer en revue les travaux et les recherches faites au sujet de ce centre régulateur de l'hématopoiése; nous rapporterons les faits cliniques, anatomique et expérimentaux qui ont été publiés et qui aboutissent tous à la mème conclusion, que ce centre existe et que son siòge est le méso-diencéphale. Nons ferons aussi connaitre quelques observations de malades. quo nous avons trouvées dans la littérature médicale et où les troubles sanguins ont été nettement en rapport avec des lésions diencéphaliques.

CHAPITRE I

Historique

C'est par les beaux travaux de Houssay, Roussy, Cannon et ses collaborateurs que le diencéphale a pris une place considérable dans la pathogénie des divers syndrome où prédominaient des troubles des métabolismes. On découvrit ensuite les différents centres qui règlent notre vie végétative et c'est avec juste raison qu'on a dénommé le diencéphale «le cerveau de la vie végétative», Tous ces centres règulateurs sont en corrélations fonctionnelles étroites chose qu'on conçoit aisément étant donné que, d'une part ces contres siégent presque tous dans la même région, d'autre part Roussy et ses collaborateurs ont démontré l'existence des fibres nerveuses reliant ces centres entre eux. L'étude des syndromes diencéphaliques est actuellement à l'ordre du jour et a incité à des recherches multiples.

En peu de temps l'importance de cette région au point de vue physiopathologique s'est énormément accrue et on lui à attribué des fonctions variées; il y a même des auteurs qui subordonnaient au diencéphale toutes les fonctions vitales, hypothêse qui certainement est exagérée.

La dernière née de ces fonctions est la régulation de l'équilibre hématopoiétique.

Les premiers qui attirerent l'attention sur la région diencéphalique ou point de vue de la régulation nerveuse du sang furent Schulhof et Mabel Mathies, qui ont des 1927 essayé d'établir l'existence dans l'encéphale d'un centre erythro-poiétique. C'est au cours de l'encéphalite épidémique que ces auteurs ont constaté des modifications dans la formule sanguine et ils ont ensuite continué leurs travaux au point de vue expérimental.

Mais déjà en 1905 dans un travail de Sabrazes et

Bonnes sur les variations de la formule sanguine chez les acromégaliques on peut relever une observation où le chiffre des globules rouges a atteint 5.874.000, mais c'est surtout la lymphocytose qui retenait l'attention de ces auteurs.

Les véritables études et travaux commencèrent donc en 1927. Les recherches ont continué avec Rosenow, Isquerdo et Cannon qni décrivirent la «Polycythémie émotionnelle». Puis viennent les travaux de Houssay, Roger et O. Orias qui expérimentalement provoqent des modifications sanguines.

Un grand pas en avant est fait avec les travaux de Castex et Ontaseda qui observent les syndromes au point de vue clinique. En 1929 Castex dans une étude approfondie sur la pathogénie de la Polycythémie hypertrophique de Geisbock, attribue cette maladie à des lésions infundibulaires.

En 1927 Gunther décrit «la polyglobulie cérébrale» en association avec d'autres troubles végétatifs.

Puis viennent les recherches de Hoff, de Lhermitte qui étudient les syndromes au point de vue anatomique et trouvent des lésions de l'hypothalamus et thalamus.

Les observations de Guillain, Garçin et Lechelle, dont une a la valeur d'une véritable expérience de physiologie, puisque après l'ablation de la lésion, la formule sanguine redevenait presque normale. Nous reviendrons longuement sur ce sujet.

Les recherches et travaux se multiplient, les cas cliniques deviennnent de plus en plus fréquents où on observe des troubles sanguins associés à d'autres troubles de la région infundibulo-tubérlenne, et même pallidale (Lhermitte, Ajuriaguerra, Schiff).

Toutes ces recherches aboutissent à l'existence d'un centre régulateur de la formule sanguine, mais avant d'aborder le sujet même de notre travail nous devons nous arrêter un instant pour étudier quelques notions générales sur l'hématopoièse elle-même et la formule sanguine.

CHAPITRE II

Notions générales sur l'hématopoièse

Dans l'organisme tout entier circule un liquide, le sang, du centre à la périphérie et de la périphérie au centre. Le sang transporte d'une part les éléments indispensables à la vie qui normalement sont absorbés par la muqueuse intestinale et par la muqueuse pulmonaire et qui, d'autre part, entraîne les déchets des tissus vers divers organes dont la fonction est de rejeter ces déchets à l'extérieur. En ayant égard à ce fait que c'est par son intermédiaire que tous les principes introduits dans l'organisme, y compris les gaz, viennent au contact des éléments anatomiques, c'est-à-dire que ces élément vivent réellement dans le tissu sanguin; on peut appeler le sang, le milieu intérieur (Claude Bernard).

L'étude de l'hématopoïèse a été l'objet d'un nombre considérable de travaux. Son intérêt est très grand en pathologie, car elle est à la base même de nos connaissances sur les maladies du sang. Pas une cellule anormale apparaissant dans le sang au cours des différents états pathologiques qui n'ait ou n'ait eu sa place normale. physiologique, dans la genèse des éléments du sang, soit dans le sang circulant lui-même, soit surtout dans les organes hématopoïétiques.

La vie des éléments figurés du sang n'est pas illimitée. On peut avoir une idée de la quantité de globules qui se détruisent journellement d'après la quantité des pigments biliaires et urinaires éliminée, puisque ces pigments proviennent de la transformation de l'hémoglobine. Et si l'on remarque qu'après chaque menstruation, de même qu'après toute hémorragie, le sang se reforme dans un temps relativement court, on est conduit à admettre l'existence d'un processus actif de régénération des globules.

On voit donc que les deux questions de la destruction et de la formation des globules sont voisines. Les pertes subies se réparent dans les organes hématopoïétiques. Quant

à la destruction des globules, elle peut se faire dans le sang, mais elle se fait aussi dans la rate et dans le foie.

L'hématopoïèse se déroule donc au niveau du tissu hématopoïétique, localisée chez l'adulte au niveau de la moelle des os, mais placée chez l'embryon en d'autres territoires.

Au point de vue de l'évolution embryologique, on peut isoler trois périodes:

1° la période embryonnaire proprement dite;
2° la période prémédullaire;
3° la période médullaire.

1° Période embryonnaire.

Les cellules sanguines et les cellules de la paroi des capillaires ont une origine commune: la cellule mésenchymateuse. Les éléments d'abord fusiformes se groupent rapidement en amas cellulaires qui se différencient en éléments endothéliaux, formant la paroi des capillaires, et en cellules centrales libres au milieu du plasma. Ces cellules libres ont un protoplasma basophile, peu développé et un gros noyau fortement coloré. Elles correspondent au type lymphocytique.

Ces cellules primitives donnent bientôt naissance à d'autres éléments (érythroblaste primordial, mégaloblaste d'Ehrlich), grandes cellules à protoplasma basophile à noyaux volumineux contenant un délicat réseau de chromatine ponctué de grains nodaux.

Cet érythroblaste perd, par mitose, ses caractères initiaux, son protoplasma devient polychromatophile, puis hémoglofinifère. Le noyau se ratatine, se réduit finalement et disparaît, ainsi se constitue le mégalocyte embryonnaire, élément anuclé.

2° Période prémédullaire.

Cette période coïncide avec la formation chez l'embryon des premiers organes hématopoïétiques, le foie et la rate dont l'apparition précède la formation de la moelle osseuse.

Elle est caractérisée par l'apparition des éléments générateurs de toutes les formes cellulaires adultes du sang

qui sont l'érythoblaste secondaire, cellule souche des hématies; le mycloblaste, cellule souche des éléments granuleux; le lymphoblaste, cellule souche des éléments du type lymphatique.

3° La période médullaire.

Cette période commence avec l'entrée en fonction de la moelle osseuse qui se manifeste du troisième au quatrième mois de la vie fœtale. La participation de la moelle osseuse — moelle rouge ou fœtale (ainsi dénommée parce qu'elle prédomine chez le fœtus) — est dès lors définitive et s'exercera pendant tout le reste de la vie fœtale et extra-utérine, tandis que la fonction hématopoïétique cessera pour la rate et pour le foie du septième au neuvième mois de la vie fœtale.

Toutefois, l'activité de la moelle osseuse atteindra des degrés bien différents suivant les différentes périodes de l'existence. Pendant la vie intra-utérine, à partir du quatrième mois, la moelle osseuse, tout entière diaphysaire et épiphysaire des os longs et courts, interviendra dans l'hématopoïèse. A la naissance et pendant le jeune âge, l'activité médullaire se limitera à la portion épiphysaire des os longs et aux os courts. Chez l'adulte, le rôle hématopoïétique n'est plus dévolu qu'à la moelle des os courts et plats. Enfin, au fur et à mesure que le rôle hématopoïétique de la moelle prédomine, les éléments cytologiques embryonnaires du sang ne se retrouvent plus que dans son tissu, seuls les éléments mûrs passent dans la circulation sanguine.

En ce qui concerne la genèse des cellules sanguines dans la moelle osseuse, elle est, dès la période médullaire, ce qu'elle sera pendant la vie extra-utérine et nous allons l'étudier avec l'hématopoïèse dans l'organisme adulte.

CHAPITRE III

L'hématopoièse dans l'organisme adulte

1° Les globules rouges

Nous avons vu que, chez l'adulte, l'organe hématopoïétique essentiel est la moelle osseuse des os courts et plats. C'est l'organe formateur principal des hématies. Mais la rate et le foie ont également un rôle à jouer et dans certaines circonstances suppléent la moelle osseuse.

Rôle de la rate.

Le plus anciennement connu des organes hématopoïétiques est certainement la rate, cette glande est à la fois un organe destructeur et formateur des globules rouges et on a pu avec juste raison l'appeler « le berceau et le tombeau des hématies ».

D'expériences déjà anciennes, il résulte que le tissu de la rate est riche en matériaux propres aux hématies, en fer et en potassium. Ce fait qui a été invoqué en faveur du rôle hématopoïétique de la rate, peut s'expliquer aussi par la théorie d'après laquelle la rate est un organe où se détruisent les vieux globules rouges, les restes minéraux de cette destruction s'accumulant dans le parenchyme. La rate fournit au foie les matériaux nécessaires à l'élaboration de la matière colorante de la bile.

Un autre preuve du rôle destructeur de la rate est la suivante: quand, sous l'influence des poisons sanguins (ammoniaque, peraldehyde, etc.) ou sous l'influence de certaines conditions pathologiques (intoxication paludéenne par exemple), il se produit une destruction massive des globules rouges dans le sang circulant, on trouve dans la rate un véritable dépôt de fer, sous forme de granulations d'hydrate ferrique faiblement lié à une petite quantité de

matière organique (hémosidérine de Neuman, rubigène de Lapique et Auscher).

Une autre preuve est la suivante: on a constaté que les globules rouges, vieux ou altérés, englobés dans la pulpe splénique, se détruisent par phagocytose; il en résulte le dépôt d'un pigment ocre, provenant de la transformation de l'hématine et que l'on peut caractériser par une réaction microchimique.

D'autre part, la rate est un organe formateur de globules rouges:

En effet:

1° Après l'extirpation de la rate, on observe aussi bien chez l'homme que chez les animaux une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, mais ce n'est là qu'une altération passagère, d'autres organes intervenant pour suppléer à l'hématopoïèse;

2° Le fonctionnement exagéré de ces organes est une des meilleures preuves du rôle hématopoïétique de la rate; or cette suractivité fonctionnelle a été constatée à coup sûr dans la moelle des os. Nous reviendrons tout à l'heure sur ce point;

3° Si, après l'extirpation de la rate, on fait subir à l'animal opéré des saignées répétées, alors les organes de remplacement deviennent insuffisants, l'animal se cachectise et meurt;

4° La rate s'appauvrit en fer pendant la grossesse à mesure que l'embryon se développe.

Rôle du foie.

Comme la rate, le foie est un organe qui sert à la destruction et à la genèse des globules rouges, quoique peut-être dans une mesure moindre.

Rôle destructeur:

1° Il y a moins de globules rouges dans les veines sus-hépatiques que dans la veine porte;

2° Dans les destructions globulaires intenses, on trouve dans le tissu hépatique un dépôt de pigment ocre (ou rubigène) qui se fait aux dépens de l'hémoglobine des globules.

Le rôle formateur des hématies peut être inféré des constatations qui précèdent.

Dans les destructions globulaires intenses, la cellule héaptique produit et excrète plus de bilirubine. Sans doute le matériel nécessaire à la sécrétion de cette substance est en granade partie fourni par la rate, mais une partie provient du foie lui-même où se détruisent aussi les globules, le foie emmagasine le fer restant de l'hématine pour la reconstitution du sang. De ce fait, la provision du foie diminue à la suite des hémorragies profondes. Que le foie puisse être considéré comme un réservoir du fer, c'est ce qui ressort des observations de Bunge et celles de L. Lapique sur les foies des animaux nouveau-nés, quatre à neuf fois plus riche en ce métal que le foie de l'adulte.

Nous arrivons donc à cette conclusion que la rate aussi bien que le foie jouent un rôle important dans l'hématopoïèse, rôle qui, chez l'adulte normal, est surtout assuré par la moelle osseuse. On a pu prouver expérimentalement ce rôle actif de la moelle osseuse:

1° Après l'extirpation de la rate, les cellules graisseuses de la moelle osseuse disparaissent, les éléments actifs se multiplient, on voit apparaître un grand nombre de globules rouges nucléés, forme intermédiaire entre la cellule souche et l'hématie;

2° Dans les mêmes conditions, c'est-à-dire après splénectomie, on a trouvé dans le sang de la veine fémorale (revenant d'un membre pourvu d'un os à moelle rouge) un nombre de globules rouges beaucoup plus considérable que dans l'artère.

Du point de vue cytologique, les travaux de Kölliker, de Neumann, de Bizzozero ont démontré que les globules rouges de l'adulte, éléments dépourvus de noyaux, proviennent des globules rouges nucléés ou érythroblastes que nous avons déjà rencontrés dans la période embryonnaire.

Comment s'opère cette transformation?

En ce qui concerne les modifications du cytoplasma, tous les auteurs sont d'accord. Le protoplasma de l'érythroblaste se charge progressivement de pigment hémoglobinique et de basophile devient polychromatophile, puis éosinophile et enfin orangeophile.

Quant aux modifications du noyau, elles ont prêté à

plusieurs interprétations, que l'on peut classer de la façon suivantes :

1° L'hématie naît de l'érythroblaste par simple bourgeonnement protoplasmique (théorie actuellement abandonnée) ;

2° L'érythroblaste devient hématie par expulsion du noyau ;

3° L'érythroblaste devient hématie normale par destruction de son noyau ;

4° Dans l'évolution vers l'état adulte, il y a à la fois atrophie et expulsion du noyau.

Cette dernière théorie développée par Weidenreich et Jolly paraît à l'heure actuelle la plus solidement établie.

L'origine érythroblastique du globule rouge est donc dûment établie, mais d'autres conceptions sur la genèse des globules rouges ont été défendues par un certain nombre d'auteurs et nous devons en dire quelques mots. Pour le Professeur Hayem, les globules rouges dériveraient de ces petits éléments appelés globulines ou plaquettes sanguines et qu'il a dénommés hémotoblastes.

Le Professeur Hayem base sa conception de l'origine hématoblastique des hématies sur les faits suivants : ressemblance de l'hématoblaste avec l'hématie, les dimensions mises à part ; existence des formes intermédiaires entre l'hématoblaste et l'hématie ; réactions hématoblastiques dans le sang des sujets en voie de régénération sanguine (crise hématoblastique après les pertes sanguines dans divers états anémiques).

Malgré l'autorité de son auteur, cette théorie perd chaque jour du terrain. Jolly, en particulier, a mis en lumière toutes les critiques dont elle est passible. Il convient d'ailleurs de remarquer que la question de l'origine des hématoblastes eux-mêmes n'a jamais été tranchée.

Ranier admet une autre théorie d'après laquelle les globules rouges proviendraient des grandes cellules vasoformatives et qui donneraient naissance à la fois aux bourgeons vasculaires et aux hématies. Cette théorie est actuellement abandonnée.

2° Les Globules blanc

La formation des leucocytes comme celle des hématies, peut se faire dans plusieurs organes. Les ganglions lymphatiques surtout et la rate sont des organes formateurs des lymphocytes ainsi que l'observation histologique l'établit. Après l'extirpation de la rate, les ganglions s'hypertrophient, ce qui prouve à la fois leur rôle et celui de la rate. D'autre part, la lymphe qui sort des ganglions contient plus de lymphocytes que la lymphe qui y arrive.

Dans la moelle osseuse se forment les leucocytes polynucléaires.

On a, en effet, trouvé dans la moelle osseuse rouge des éléments très volumineux granuleux desquels dérivent, par des formes diverses de passage, les leucocytes granuleux.

Les leucocytes, une fois formés, peuvent se multiplier dans le sang et dans la lymphe, soit par division directe, soit par division indirecte.

Quant à la destruction des globules blancs anciens, elle paraît se faire dans le sang. Lorsque cette destruction augmente (dans la leucocythémie par exemple), on trouve dans les usines une grande quantité d'acide urique, corps auquel ont donné naissance les nucléo-protides des leucocytes, mis en liberté et décomposés.

Au point de vue cytologique, il faut distinguer:

1° Les leucocytes granuleux:

La formaation des leucocytes granuleux consiste essentiellement dans la transformation du myeloblaste ou grand lymphocyte en myelocyte et du myelocyte en polynucléaire granuleux.

Pour le polynucléaire eosinophile, la filiation paraît la même, avec cette différence que les premières granulations apparaissant dans le myelocyte sont eosinophiles.

Par contre, la filiation myelocytaire du polynucléaire à granulations basophiles n'est pas encore complètement élucidée.

2° Leucocytes non granuleux.

Pour les lymphocytes petits et moyens, la cellule mère est encore un grand lymphoblaste absolument semblable

d'ailleurs morphologiquement au myeloblaste et qui, comme nous le verrons plus loin dans la théorie uniciste de l'hématopoïèse, n'est pas distingué de ce dernier. Ce grand lymphocyte se transforme en lymphocyte proprement dit par une sorte de condensation de sa structure (surtout du noyau). Quant au moyen lymphocyte, ce n'est qu'une forme plus âgée du petit lymphocyte. L'origine du grand mononucléaire et de leucocyte dit de transition est encore entourée d'obscurité.

3° Conceptions générales de l'hématopoïèse.

Les notions que nous venons de rappeler, basées sur l'observation embryologique, expérimentale et clinique, sont nettement établies et indépendantes de toute théorie sur la nature et la parenté des éléments primordiaux du sang. Il est maintenant nécessaire d'esquisser, en traits généraux, les deux doctrines de l'hématopoïèse qui partagent les hématologistes.

Pour la théorie dualiste, développée par Ehrlich et admise par un grand nombre d'auteurs français, le système hématopoïétique est constitué par deux variétés distinctes de tissu réticulé qui donnent chacune naissance à des cellules différentes; le tissu lymphoïde (ganglions, follicules intestinaux, amygdales, corpuscules de Malpighi de la rate) qui produit des lymphocytes, tissu myeloïde (moelle osseuse et pulpe rouge de la rate) qui donne naissance aux leucocytes granuleux, aux globules rouges et aussi aux grandes mononucléaires du sang.

La doctrine uniciste, défendue par Lövit, Pappenheim et en France par Aubertin, n'admet pas la différence entre le tissu myeloïde et lymphoïde. D'après eux, à l'origine de tous les éléments du sang, aussi bien des globules blancs que des globules rouges, il y a un élément unique du moins dans son aspect morphologique, cette cellule souche réellement indifférenciée évolue, suivant des influences encore inconnues, soit vers la forme hématie, soit vers la forme polynucléaire granuleux, soit vers la forme lymphocyte. D'après cette théorie, l'appareil hématopoïétique est donc unique, mais composé de trois tissus inégalement différenciés: moelle osseuse, rate et ganglion.

La cellule hématopoïétique souche dérive soit du mésenchyme primtif, soit d'un hystiocyte du tissu conjonctif. Ceci établit des rapports intimes entre le tissu conjonctif et l'hémotopoïésie. Les éléments du mésenchyme primitif se conservent chez l'adulte sous la forme des hysticocytes du tissu réticulo-endothélial. Ainsi l'organisme adulte possède dans ces éléments une sorte de réserve du mésenchyme indifférencié capable de toutes les évolutions.

Toute l'histoire de l'hématopoïésie et des réactions sanguines est dominée par cette notion. Entre les éléments conjonctifs (système réticulo-endothélial) et les éléments sanguins, il y a des rapports étroits.

CHAPITRE IV

La composition du sang
La formule sanguine

Le sang n'est pas un véritable liquide, puisque, comme l'examen microscopique le montre tout de suite, il renferme des corpuscules solides: les globules.

Le sang comporte donc une partie liquide, le plasma, et des éléments figurés, les globules rouges, blancs et les globulines ou plaquettes sanguines.

Nous aurons en vue surtout les éléments figurés.

Les globules rouges :

C'est vers 1660 que les globules rouges furent aperçus pour la première fois par les anatomistes Malpighi et Swammerdam, examinant à la loupe un poumon de grenouille. A l'époque, on n'attacha aucune importance à ces formations prises pour des globules de graisse.

Leuwenbeck, en 1666, le premier en saisit la nature réelle et affirma qu'ils constituaient des éléments caractéristiques du sang. Teneur du sang en globules rouges.

Il y a chez l'homme en moyenne 5 millions de globules rouges par mm^3. Chez la femme, on note en général 4.500.000.

Ces nombres sont sujets à de grandes variations. Chez l'enfant qui vient de naître, on compte 600.000; chez le vieillard, un peu moins que chez l'adulte.

Les variations pathologiques sont beaucoup plus accentuées. Il peut y avoir polyglobulie, c'est-à-dire augmentation du nombre des globules, le plus souvent elle n'est qu'apparente et liée à la concentration du sang par réduction de la partie liquide, mais il y a aussi, comme nous le verrons ultérieurement, des polyglobulies essentielles.

Bien plus souvent il y a diminution du nombre des globules rouges ou anémie. Au lieu de 500.000, le chiffre

peut tomber à 3 millions ou 2 millions et même moins dans certaines anémies de Biermer.

Comme nous avons vu antérieurement, le fonctionnement très actif des globules rouges entraîne leur usure rapide. Ils ne sont pas perpétuels comme d'autres éléments biologiques, leur vie est limitée. Par des procédés indirects, on est arrivé à déterminer la durée vitale d'une hématie, elle est de 20 à 60 jours environ dans le sang humain. Chaque jour disparaît le trentième ou le quarantième de la quantité totale des hématies. Le sang est intégralement renouvelé tous les 30 à 40 jours.

Les phénomènes de destruction normale des globules rouges senescents sont donc d'une extrême intensité dans le sang. En admettant une durée de vie de 30 jours pour chaque globule, on peut calculer que, par minute, il se détruit dans un centimètre cube de sang un peu plus de 200.000 globules rouges, soit pour cinq litres de sang d'un adulte, environ un milliard, c'est-à-dire une quantité énorme.

L'immense majorité de ces globules se détruit dans le sang circulant par fragmentation et dissolution progressive des fragments. Le mécanisme de cette dissolution est difficile à saisir. Les globules rouges ne renferment pas de ferments protéolytiques endocellulaires, ils sont incapables d'autolyse. Leur mode de disparition naturelle n'est donc pas une autodigestion.

Le système réticulo-endothélial paraît posséder la fonction de détruire les globules. Nous avons vu que cette destruction se faisait dans la rate et dans le foie (cellule de Küpfer).

Nous avons également vu que l'hémoglobine mise en liberté par cette destruction des globules est, pour la plus grande part, réutilisée dans la formation des nouveaux globules rouges et l'autre partie formant la matière première avec laquelle l'organisme élabore les pigments biliaires. La grande quantité de bile sécrétée par le foie est le témoin de l'importance des destructions globulaires normales dans l'organisme.

Les globules blancs.

Hawson, en 1770, reconnaît que, parmi les globules du sang, certains étaient incolores et très refringents. Il en fit une espèce spéciale, fonctionnellement autonome, les globules blancs dépourvus d'hémoglobine. Les globules blancs n'attiraient réellement l'attention des savants que vers le milieu du XIXe siècle. Par ses recherches sur les leucémies, Wirchaw (1845) montra le grand intérêt de ces éléments et réclama pour eux une place en pathologie cellulaire. A la suite de ces mémorables rtavaux, de tous les côtés, on aborda leur étude.

Rapidement on acquit cette notion que les globules blancs (ou leucocytes) n'étaient pas tous pareils. Ces travaux avancèrent beaucoup avec la découverte d'Ehrlich en 1878 sur la coloration des globules blancs par les couleurs d'aniline. On arrive ainsi à la classification d'Ehrlich en leucocytes neutrophiles, acido ou éosinophiles et basophiles. A cette découverte d'ordre morphologique et technique, Ehrlich superposa la notion physiologique capitale de la spécificité des granulations leucocytaires.

Les recherches d'Ehrlich donnèrent une impulsion considérable à la science de l'Hématologie, elles marquèrent une grande date dans l'histoire de la Médecine.

Un autre pas énorme fut réalisé par les travaux de Metchnikoff sur la phagocytose.

Variétés des Globules Blancs :

On doit distinguer parmi les globules blancs:

Les polynucléaires neutrophiles;
Les polynucléaires éosinophiles;
Les polynucléaires basophiles;
Les petits lymphocytes ou mononucléaires;
Les moyens et grands mononucléaires.

Proportions des divers globules blancs dans le sang.

La teneur du sang en leucocytes est très variable suivant les espèces animales; chez l'homme normal, il y a 6.000 à 8.000 leucocytes par mm^{3}, c'est-à-dire un globule blanc pour 650 globules rouges.

Les diverses variétés leucocytaires sont en proportions grossièrement assez fixes dans le sang d'une même espèce.

Chez un homme normal, on rencontre pour 100 globules blancs environ:

Polynucléaires neutrophiles	65 p. cent
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	0,50 à 1
Lymphocytes	27
Grand et moyens mononucléaires	5

Cette proportion est sujette à des variations physiologiques: la digestion, la haute altitude, l'âge et suivant les conditions pathologiques.

Lieu de fonctionnement physiologique des leucocytes.

Les globules rouges sont des éléments propres du sang. On ne les rencontre que là. Ceux qui existent en dehors des voies circulatoires sont dans cette situation anormale pour des raisons traumatiques et pathologiques. En dehors du torrent circulatoire, le globule rouge n'est physiologiquement rien. Il en est tout autrement avec les globules blancs. En effet, le milieu où ils exercent leur activité n'est pas le sang, mais le tissu conjonctif. Le sang représente la route qu'ils suivent et qui les mène aux points où se fera leur travail physiologique. Si paradoxal que cela puisse paraître, les globules blancs sont physiologiquement des éléments plutôt conjonctifs que sanguins. C'est dans le milieu conjonctif qu'à l'état normal ils exercent leur action physiologique, subissent leurs évolutions. Le sang n'est pour eux qu'un lieu de passage; une voie de transit qui les conduit de leurs lieux d'origine, la moelle osseuse et les ganglions, à leurs lieux de travail, le tissu conjonctif. Normalement les globules blancs habitent le sang un certain moment, mais n'y fonctionnent habituellement pas.

Destinée des leucocytes.

a) Leucocytes granuleux: le polynucléaire est un élément vieilli, arrivé au terme de son évolution, incapable de reproduction ou de différenciation. La destinée de ces leu-

cocytes est de quitter le sang et de gagner les tissus en traversant l'endothélium des capillaires par diapédèse. Quand un leucocyte polynucléaire a quitté le sang, il semble incapable d'y revenir. Deux éventualités s'offrent à lui. Il peut terminer son évolution dans les tissus, où il dégénère par autolyse et disparaît.

Le noyau résiste longtemps, il subit la pycnose, passe à l'état de boules très chromatiques. D'autres leucocytoses peuvent être attirés par chimiotactisme vers la surface extérieure du corps, spécialement à la surface de l'intestin et les surfaces sécrétantes des glandes. Ils traversent ces surfacess et tombent à l'extérieur.

Le mode de dégénérescence est variable. A l'état normal, il s'agit presque toujours d'une liquéfaction progressive du cytoplasma par autolyse et d'une rupture des lobes du noyau avec pycnose et formation des corps tingibles.

A l'état pathologique, il y a transformation purulente (les pyocytes). Les éosinophiles ont la même destinée que les neutrophiles, mais ils peuvent subir la transformation basophile.

Lymphocyte.

Nous avons vu qu'il naît dans les organes lymphoïdes par des éléments souches les lymphoblastes.

Contrairement au leucocyte granuleux, le lymphocyte n'est pas une cellule adulte, mais une cellule encore imparfaite capable d'évolutions multiples. Ce sont des cellules à tout faire. Ils peuvent devenir des cellules endothéliales conjonctives, musculaires, etc. (ceci nous démontre une fois de plus les relations étroites entre les tissus conjonctifs et le sang), mais surtout ils forment les macrophages migrateurs qui se fixent dans le tissu conjonctif.

Le grand mononucléaire.

Il présente des rapports étroits avec le lymphocyte et avec les cellules endothéliales. Entre le lymphocyte proprement dit et le grand mononucléaire existe toute une série d'intermédiaires. Les vrais grands mononucléaires sont rares. Les formes de transition sont les plus nombreuses. Les

formes les plus grandes, soit les plus évoluées, sont arrivées au terme de leur évolution.

Cette transformation s'effectue au niveau de l'endothélium du type embryonnaire des régions à circulation lente. La destinée finale des grands mononucléaires du sang est fonction de leur origine. On ne sait pas s'ils sont capables de sortir du sang par diapédèse et de poursuivre leur évolution dans le tissu conjonctif. Il semble qu'ils soient détruits par la rate, mais on est encore très mal fixé sur cette phase terminale de leur évolution.

3° Les Globulins

Doumé, en 1864, découvrit dans le sang, à côté des globules rouges et blancs, des corpuscules extrêmement petits qu'il appela globulins. Leur étude fut assez négligée jusqu'au jour où Hayem, en 1878, en fit les formes d'origine des globules rouges et les appela hématoblastes. Comme nous l'avons vu, cette théorie est actuellement abandonnée, mais elle a eu le mérite d'attirer l'attention sur les plaquettes et de provoquer de nombreuses recherches.

Leur nombre est de 300.000 par mm^3 chez l'homme. Ils sont plus nombreux chez le fœtus, le nouveau-né. Leur nombre est abaissé dans l'inanition, les infections, le shock, l'avitaminose A, etc. Ils jouent un rôle dans l'agglutination et la coagulation sanguine.

On connaît encore très mal l'origine et la destinée des plaquettes. D'après Wright, ils naîtraient dans la moelle des os par une sorte de bourgeonnement d'éléments spéciaux de ce tissu, les mégacaryocytes, qui émettent des sortes de pseudopodes dont l'extrémité se détache et tombe dans le torrent circulatoire, devient une plaquette sanguine.

CHAPITRE V

Physiologie du sang
Nécessité d'un appareil régulateur

Le sang a été pendant longtemps considéré comme un simple intermédiaire entre le milieu extérieur et les tissus. Le sang artériel apporte à ceux-ci les matériaux dont ils ont besoin pour leur nutrition et leur fonctionnement, et le sang veineux emporte les déchets de toute cette vie. De là, les expressions de liquide nourricier, liquide dépurateur, dont on s'est souvent servi pour le caractériser. Du strict accomplissement de ce rôle dépend rigoureusement la vie de tous les organes.

Cependant le sang n'est pas seulement cet intermédiaire, il est aussi un tissu qui a une vie propre et un milieu dans lequel se passent des actions physiologiques importantes.

Dans toutes les conditions et quelle que soit l'activité des échanges auxquels il sert, soit avec le milieu extérieur, soit avec les tissus, le sang accomplit avec régularité ses fonctions. Pour qu'il en soit ainsi, il faut que sa composition et les propriétés de ses parties constituantes varient le moins possible.

En fait, le milieu intérieur, sauf de très légères et passagères variations, reste remarquablement fixe(sa composition se montrant constante en dépit de toutes les causes perturbatrices. Des mécanismes régulateurs interviennent sans cesse pour rétablir l'équilibre, quand celui-ci tend à être troublé.

D'abord le nombre des hématies et des leucocytes ne subit que des oscillations momentanées, ainsi que la proportion relative de chacune des variétés de globules blancs. Lorsque brusquement, par l'action d'une forte saignée par exemple, le nombre de tous les éléments figurés diminue, il revient vite à la normale, non seulement parce que les vaisseaux adaptant leur capacité au volume de leur contenu se

resserrent, mais aussi et surtout parce que l'activité des organes hématopoïétiques a tôt fait de combler les vides qui se sont produits; le meilleur excitant de ces organes n'est-il pas justement la saignée?

Quand sous l'influence de la digestsion, le nombre des globules blancs augmente, il revient rapidement à son chiffre habituel, l'excès de ces éléments est retenu dans les organes lymphoïdes.

De même, la composition générale du plasma ne change que dans d'étroites limites et d'une façon toute transitoire. Les substances injectées dans le sang, sucres, peptones, alcaloïdes, toxines microbiennes, etc., sont excrétées la plupart du temps par les reins, ou vont se fixer rapidement dans les tissuss. Inversement, celles que l'on peut considérer comme constitutives du sang y sont retenues en cas de besoin ou y sont appelées des tissus. Qu'il s'agisse de la matière colorante des globules rouges ou du fibrinogène et du chlorure de sodium du plasma, la proportion de ces éléments ne varie pour ainsi dire pas. Dans le jeûne prolongé, ni l'hémoglobine, ni le sérum albumine, ni le sucre, ni les sels ne diminuent.

De même encore la constitution physique du sang ne peut éprouver que quelques oscillations momentanées. Par les recherches cryoscopiques, on a établi que le nombre des molécules dissoutes dans le sang resste à peu près invariable. Et cependant ce nombre tend sans cesse à croître en raison même du fonctionnement vital qui amène la dislocation des composés chimiques, aliments ou réserves, en molécules plus petites. Les reins, en éliminant avec la plus grande facilité les matières salines et en particulier le chlorure de sodium, une grande partie de ce sel est éliminée par les urines, en même temps il se fait une rapide dilution du sang (par appel d'eau du tissu lacunaire), comme le prouvent et la diminution passagère de l'hémoglobine et la perte d'eau des tissus. Un autre facteur peut encore intervenir, c'est la fixation dans les itssus de l'excès de matière injectée, ce facteur peut même suffire à l'élimination de tout excès.

Ainsi, grâce à des mécanismes régulateurs divers qui peuvent fonctionner isolément ou simultanément et quelque-

fois se compenser réciproquement, la composition du sang tend toujours à rester fixe. L'activité des organes hématopoïétiques règle l'équilibre des éléments figurés du sang; l'activité des reins et accessoirement de quelques autres glandes (glandes salivaires et intestinales), celles des organes hématopoïétiques, du foie surtout (formation de l'hémoglobine, formation de fibrinogène) et le pouvoir de fixation des différents tissus pour différentes substances règlent l'équilibre chimique; l'activité des reins et accessoirement de quelques autres glandes (glandes sudoripares et poumons) et le pouvoir de fixation des tissus pour les sels et surtout pour le chlorure de sodium, règlent l'équilibre physique.

La physico-chimie biologique domine donc quelques-uns des mécanismes régulateurs de la composition sanguine, elle peut, dans une certaine mesure, nous expliquer les perturbations qui se produisent dans le milieu sanguin et le mode de réaction de l'organisme envers telle ou telle perturbation. Elle nous montre l'admirable équilibre entre les constituants chimiques et morphologiques du sang et la sensibilité extrême de cette régulation qui met en jeu un ou plusieurs organes pour telle fin bien établie. Les admirables travaux de Whipple et Castle ont également montré la présence d'un principe anti-anémique dans la muqueuse stomacale, qui présente une action hématopoïétique très nette, mais on connaît encore mal le mécanisme d'action de ce principe.

Tous ces phénomènes ont excité la curiosité des chercheurs et a soulevé la question d'un centre régulateur, qui coordonnerait tous les éléments nécessaires à un tel équilibre harmonique. Le problème fut donc transporté sur le terrain neurologique et seul le système nerveux central fut considéré comme capable de régler la composition sanguine.

A l'heure actuelle, la présence d'un centre régulateur de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse ne peut plus être discutée, les faits anatomo-cliniques et expérimentaux apparaissent trop probants.

Restse encore ouverte la discussion d'un centre régulateur central de la composition physico-chimique et acido-basique du sang.

CHAPITRE VI

Le système nerveux et la formule sanguine

Existe-t-il des cas où les modifications sanguines et même des maladies sanguines soient la conséquence d'altérations du système nerveux?

Tout le monde connaît le rôle du système nerveux vaso-moteur sur les modifications locales de la formule sanguine: leucopénie relative du doigt refroidi (les capillaires étaient en vaso-constriction) et leucocytose du doigt réchauffé (par vaso-dilatation).

Leucopénie avec inversion de la formule sanguine leucocytaire (et parfois polyglobulie) dans les chocs colloïdoclassiques (Vidal, Wolf) et émotifs, dans la douleur leucopénie périphérique qui paraît être compensée par une leucocytose viscérale.

La spléno-contraction, en chassant les globules rouges et également les globules blancs hors de la rate, parfois sous l'influence des sollicitations nerveuses d'origine bulbaire, peut provoquer des polyglobulies ou leucocytoses (à type monocytaire) passagères.

1° Le système nerveux végétatif périphérique et la formule sanguine

L'influence du système nerveux sympathique sur la formule sanguine a été l'objet de thèses contradictoires. En 1894, Winogradow constate la modification de la formule sanguine sous l'influence de l'excitation du pneumogastrique.

En 1910, Camus et Pagniez comparent au phénomène de choc la leucopénie subite et passagère qu'ils obtiennent en même temps qu'une hypotension brutale par l'excitation soit du bout périphérique du X, soit du nerf de Cyon.

Depuis lors les physiologistes sont loin d'être d'accord sur le sens des réactions produites. Pour Czobalski, l'excitation du bout périphérique du X entraîne une leucopénie

avec diminution des plaquettes et l'excitation du sympathique, une hyperleucocytose avec augmentation des plaquettes. Jung et Collet s'attachent à démontrer l'indépendance de ces modifications sanguines d'avec la vaso-constriction ou la vaso-dilatation.

Pour Leriche et Fontaine, Maiteiro et Morais, l'excitation du sympathique cervical provoque une leucopénie et sa section une leucocytose, l'excitation du vague entraîne une leucocytose. L'étude du réflexe oculo-cardiaque chez l'homme montre à Tinel et Santenoise, à Garrelon, Bernier et Arloing et Langeron que la perturbation la plus légère de l'équilibre vago-sympathique en faveur du vague produit une leucopénie avec inversion de la formule sanguine.

Forestier, analysant dans un travail ces expériences contradictoires, pense qu'il faut faire intervenir à côté d'un facteur d'ordre général agissant sur la dilution sanguine ou la diapedèse, l'intercurrence des réactions vasomotrices, vaso-constriction entraînant une leucopénie, vaso-dilatation se traduisant par une leucocytose. Suivant le caractère de ces réactions vaso-motrices, l'excitation du sympathique pourrait provoquer de la leucopénie ou bien de l'hyperleucocytose.

L'étude pharmacodynamique de l'action sur les éléments figurés du sang, d'une part des excitants du sympathique (type adrénaline), d'autre part des excitants du parasympathique (type pilocarpine), est très délicate en raison des effets complexes produits par chacune de ces substances: vasomotricité, chasse splénique, modification de la teneur du sang en eau, action directe sur les organes hématopoïétiques. D'une manière générale, elle paraît cependant confirmer les données acquises: le sympathique provoquerait une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire et le paraa-sympathique, une leucopénie avec prédominance des mononucléaires (on sait, toutefois, que l'antagonisme entre système sympathique et parasympathique s'estompe de plus en plus.

2° Le système nerveux central et la formule sanguine

Le centre régulateur diencéphalique

A côté de ces modifications sanguines, liées au système nerveux autonome périphérique, existe-t-il une régulation centrale de la formule sanguine?

Existe-t-il des maladies du sang dues à des lésions du système nerveux central?

Nous connaissons des maladies du sang qui ont des répercussions sur le système nerveux. Une des plus importantes et des mieux étudiées est le syndrome neuro-anémique. Dans ce syndrome on trouve, au point de vue anatomique à côté des lésions médullaires, des lésions cérébrales. Schröder a été le premier à décrire dans le cerveau des altérations en foyer: hémorragies microscopiques et nécroses perivasculaires avec réactions névrogliques.

Schimazono, Wohlwill, Heneberg précisent ces lélions. Wohlwill et Weineman insistent sur les lésions cérébrales diffuses et sur les modifications cytologiques de l'écorce auxquelles ils attribuent les troubles psychiques. Paviot et Dechaume montrent la possibilité de localisation au niveau du globus pallidus, tandis que Lhermitte, Worms et Ajuriaguerra ont observé des modifications de l'infundibulum.

Ces lésions pallidales et infundibulaires ont un grand intérêt pour la pathogénie des syndromes neuro-anémiques. Ces lésions pourraient être un facteur du trouble de la rénovation sanguine, nécessitée par la destruction globulaire incessante et qui rend l'hypoglobulie irréductible. On a même soulevé l'hypothèse si ces lésions ne conditionnent pas elles-mêmes cette hypoglobulie. Il est encore trop tôt de conclure, cette question est actuellement à l'étude.

Le même problème fut soulevé à propos des syndromes polyglobuliquess, notamment dans la polyglobulie essentielle ou maladie de Vaquez, appelée encore érythrémie, polycythaemia rubra vera (Parker-Veber).

On sait que cette maladie est due à un trouble sanguin consistant dans une augmentation considérable des hématies. Elle est caractérisée au point de vue clinique par

une coloration rouge pourpre vineux des téguments et des muqueuses, une splénomégalie modérée inconstante mais fréquente. Au point de vue hématologique, par un chiffre des globules rouges variant entre 7 et 10 millions, sans hyperglobulie. Une leucocytose variable avec polynucléose constante et présence de myélocytes et d'hématies nucléées, par une augmentation considérable de la masse sanguine et de la viscosité.

Des hémorragies des muqueuses et des viscères, des thromboses des vaisseaux des membres compliquent souvent le tableau clinique. Les malades meurent en cachexie.

On a essayé une classification de ce syndrome. Mendel propose trois formes:

1° La polycythémie mégalosplénique ou maladie de Vaquez;

2° La polycythémie sans splénomégalie, mais avec hypertension artérielle, hypertrophie du ventricule gauche, albuminurie liée à une néphrite chronique.

Ce type, isolé par Geisböck en 1905 (appelé polycythémie, maladie hypertonique de Geisböck), se termine fréquemment par une hémorragie cérébrale.

Le professeur Castex a publié en 1929, à propos de la maladie de Geisböck, un travail dans lequel il attribue ce syndrome à un trouble diencéphalique. Nous reviendrons ultérieurement là-dessus;

3° La polycythémie hépato-splénomégalique avec rate énorme et cirrhose du foie.

Les accidents nerveux et psychiques sont fréquents au cours de ces syndromes polyglobuliques. De même que les accidents végétatifs. A ce propos, Lhermitte et Peyre rapportent une observation extrêmement typique d'un malade atteint de narcolepsie-cataplexie et qui était le seul symptôme révélateur d'une érythrémie occulte. Il s'agissait d'un malade âgé de 24 ans et qui, depuis plusieurs années, était atteint de narcolepsie et cataplexie la plus typique. Or, chez ce malade, l'analyse la plus minutieuse de tous les

appareils ne montra aucune lésion. Seul l'examen du sang révéla l'existence d'une érythrémie considérable, puisque le nombre des globules rouges atteignait le taux de 8.800.000.

Et l'auteur se pose ces questions: doit-on considérer la narcolepsie comme étant la conséquence directe de l'érythrémie? Doit-elle être envisagée comme un signe parallèle à la modification du sang? Ou encore ne peut-on pas supposer que la même cause qui agit dans l'encéphale sur les centres organo-végétatifs est capable de retentir également sur les organes formateurs des globules rouges et en premier lieu la moelle osseuse? En d'autres termes, les phénomènes organo-végétatifs sont-ils sous la dépendance immédiate d'une perturbation des centres meso-diencéphaliques liée à l'érythrémie, sont-ils simplement une juxtaposition due au hasard ou encore ne peut-on pas considérer l'altération organo-végétative non pas comme la conséquence de l'érythrémie, maie bien comme sa cause même?

Existe-t-il donc un centre régulateur de l'hématopoïèse?

Une lésion de ce centre peut-elle provoquer des modifications dans la formule sanguine?

Il faut répondre par l'affirmative à ces deux questions.

Depuis longtemps connaît-on, dans le mésodiencéphale et plus particulièrement au niveau de la région infundibulo-tubérienne, des centres neuro-végétatifs importants. On connaît les centres ou les systèmes de connexions nerveuses qui règlent le sommeil (somnolence ou insomnie), la thermogenèse (hépethermie d'origine cérébrale), le métabolisme de l'eau (diabète insipide), des graisses (obésité ou maigreur), des hydrates de carbone (glycosurie et diabète). On entrevoit l'influence des centres nerveux sur les échanges azotés (azotémie d'origine cérébrale), sur les vitamines (maladies par carence), sur la pression artérielle, etc. Il n'était pas illogique de supposer l'existence des centres régulateurs de la formule sanguine.

L'existence de ces centres est actuellement prouvée, grâce à l'expérimentation et par des faits cliniques et anatomiques.

Nous envisagerons les modifications de la série rouge d'abord, de la série blanche ensuite.

CHAPITRE VII

Syndromes de la série rouge

1° Arguments expérimentaux et anatomiques

L'expérimentation, toujours importante pour l'explication d'un grand nombre de troubles nerveux, joue dans l'étude du diencéphale un très grand rôle.

En 1927, K. Schulhof et Mabel Mathias ayant constaté des modifications globulaires au cours de l'encéphalite épidémique, cherchent à établir l'existence d'un centre érythropoïétique dans l'encéphale. Ils firent l'expérience suivante: Ils injectent à 12 lapins quelques gouttes de silice à la base du cerveau moyen, créant ainsi une inflflammation aseptique, ils obtiennent chez trois d'entre eux une polyglobulie nette et de longue durée, uniquement chez les trois qui avaient reçu l'injection au niveau des centres organo-végétatifs.

Rosenow détermine par ponction cérébrale, outre une réaction leucocytaire, l'apparition des normoblastes.

Cannon et Isquierdo, sous le nom de « polycythémie émotionnelle », mettent en évidence l'existence des polyglobulies consécutives au froid, aux exercices physiques et aux émotions, tous facteurs susceptibles d'agir sur les centres vaso-moteurs supérieurs. Ceux-ci ainsi stimulés, déclencheraient par voie sympathico-surrénale une spléno-contraction génératrice de l'érythrocytose.

En effet, la rate préalablement énervée, la polycythémie émotionnelle ne se produirait plus.

Riticelli s'efforce de donner plus d'ampleur à la question et a pour objectif la recherche de localisations précises. Il vérifie les lésions par l'examen anatomique des animaux en expérience. Il étudie d'abord chez des lapins, les modifications de la formule sanguine, provoquées par des lésions du 3e ventricule et des noyaux de la base au voisinage du 3e ventricule. Il montre qu'on observe des signes

d'activité de la moelle osseuse, susceptible d'expliquer le mécanisme des modifications de la formule sanguine. Dans d'autres expériences, il arrive à des conclusions plus précises. Sur vingt cobayes, quinze portent des lésions tubériennes, cinq une lésion localisée au quatrième ventricule. Des modifications hématiques se manifestsent chez tous, mais l'importance des troubles varie suivant la région lésée. Ricitelli conclut qu'on doit considérer dans le support nerveux de l'hématopoïèse un centre principal au niveau de la base du troisième ventricule et un autre, secondaire, au niveau du quatrième ventricule; ce dernier serait un noyau de relai pour les voies venant du centre principal et c'est de lui que partiraient les fibres centrifuges.

Urra et Baena, par contre, n'obtiennent par lésion contrôlée du diencéphale chez le chien qu'une fois sur quinze une augmentation des globules rouges qui dure cinq mois.

O. Da Rin et L. Costa, par piqûre des noyaux végétatifs à la base du diencéphale, vérifiée à l'autopsie, obtiennent chez les lapins, dans deux cas sur cinq, une légère polyglobulie (élévation de 5.800.000 à 6 millions et de 4.900.000 à 6.350.000) au bout de six heures et dans un seul cas une légère réticulocytose avec polychromatophilis. La ponction de la grande citerne chez quatre lapins n'a produit que des modifications insignifiantes du nombre des globules rouges.

L'encéphalographie gazeuse chez des épileptiques entraîne une augmentation légère des globules rouges.

Par contre, Castex et Onteseda relèvent une chute constante des hématies d'au moins 1 millions, persistant souvent plus de 24 heures après ponction de la citerne. Cette hypoglobulie ne paraît pas due à une augmentation du volume du sang, ni à la destruction critique des globules rouges, mais paraît correspondre à leur accumulation dans les viscères abdominaux. Ce résultat concorde avec la conception de Fischer sur la régulation sanguine par le diencéphale au cours du sommeil, augmentation du calcium daans le diencéphale, chute du calcium sasnguin, variations inverses du K.

De même Houssay, Roger et C. Arias ont rencontré chez des chiens, avec des lésions tubériennes, une diminution de l'hémoglobine et des hématies.

Dans l'ensemble, l'expérimentation nous fournit des résultats assez concordants. La lésion hypothalamique détermine des désordres de la fonction hématopoïétique: polyglobulie ou anémie. Ces modifications, dans le sens de l'augmentation ou de la diminution, paraissent contradictoires suivant les auteurs, mais il est permis de rappeler cette loi biologique, d'après laquelle les désordres fonctionnels ne sont jamais univoques, loi qui est particulièrement valable quand il s'agit de la région hypothalamique.

L'expérimentation a également porté sur l'hypophyse. Les auteurs ont remarqué qu'un grand nombre de syndromes hypophysaires s'accompagnent de polyglobulie, et d'autre part en enlevant la lésion hypophysaire en question, le chiffre des globules rouges revient à la normale.

L'hypophyse qui agit sur un grand nombre de fonctions, agit-elle également sur l'hématopoïèse? Existe-t-il une hormone hématopoïétique hypophysaire?

Nous citerons les travaux de Flaks, Himmel et Zolnik qui font des expériences sur les rats, en leur donnant des extraits antehypophysaires et ils arrivent à cette conclusion, que le lobe antérieur de l'hypophyse contient une hormone stimulant l'activité de la moelle osseuse.

Cette activité se manifeste d'abord par une augmentation des reticulocytes dans le sang, puis par une augmentation du nombre des globules rouges.

Les auteurs font leurs expériences sur des animaux normaux, auxquels ils donnent des extraits par voie buccale; ils notent, après quelques jours, une augmentation des globules rouges supérieurs à 6.500.000.

Ils enlèvent l'hypophyse et ils constatent une diminution considérable des globules rouges, mais en administrant des extraits antéhypophysaires, le chiffre se relève et dépasse même le nombre initial.

Ils font la vérification anatomique, en prélevant la moelle osseuse qui présente une atrophie des éléments hématopoïétiques. Ils notent une réactivation de la moelle

osseuse par l'administration des extraits hypophysaires.

Ils admettent donc l'existence d'une hormone hématopoïétique de l'hypophyse, se basant d'une part sur leurs expériences personnelles, d'autre part sur des arguments cliniques:

1° Tendance à l'érythrémie au cours de la maladie de Cushing;

2° Tendance à l'hypoglobulie au cours de la maladie de Simmonds;

3° Absence d'augmentation des réticulocytes, de l'hémoglobine et des globules rouges chez les animaux hypophyso-privés soumis à la pression atmosphérique de l'air de montagne, contrairement aux animaux normaux.

Actuellement, cette question de l'influence de l'hypophyse n'est pas encore complètement élucidée, il semble que l'hypophyse agit en corrélation étroite avec l'hypothalamus (travaux de Roussy et Mosinger).

2° Arguments Cliniques

Castex, dès 1928, frappé par l'association fréquente dans la maladie de Geisböck (érythrémie hypertonique) des symptômes infundibulo-tubériens (tant par l'analyse de ses propres observations que de celles de Geinsböck portant sur 19 cas originaux), comme l'obésité, la polyurie et troubles de la stature, considère la polycythémie hypertonique comme d'origine diencéphalique et revient à de nombreuses reprises sur le rôle du système nerveux central dans la régulation de la formule sanguine.

En 1924, Kund Winther rapport une observation anatomo-clinique de maladie de Vaquez à forme encéphalique, mais son cas présentait une telle diffusion de ramollissements hémorragiques miliaires qu'il est peu instructif au point de vue de l'origine de l'érythrémie.

Selon que les causes agissent sur un ou plusieurs des centres végétatifs de la base du cerveau, on verra se constituer soit un tableau d'hypertension artérielle avec polycythémie, soit le même type associé à l'obésité, à la maigreur, à la polyurie ou au gigantisme.

Dans un travail paru peu après, Mariano R. Castex, passant en revue l'étiologie et la physio-pathologie de di-

verses érythrocytoses, apporte une observation à l'appui de son intéressante hypothèse sur le rôle de la région diencéphalique dans la régulation des éléments figurés du sang.

Il s'agissait d'un homme de 43 ans atteint d'asthme bronchique depuis l'âge de 18 ans, alcoolique et grand fumeur, chez qui apparurent simultanément une cyanose avec hypersomnie très intense, des céphalées pénibles, une exophtalmie avec baisse de l'acuité visuelle. Ce malade présentait des signes d'emphysème chronique pulmonaire bilatérale avec adénopathies hilaires marquées, une augmentation considérable de l'aire cardiaque avec sclérose aortique et augmentation des cavités droites. L'examen hématologique donnait les chiffres suivants :

Globules rouges: 6.920.000 et même 7.424.000.

Globules blancs : 9.800.

Polynucléaiesr neutrophiles	69	%
Poly-éosino	1	%
Poly-baso	0,5	%
Monocytes	6,5	%
Lymphocytes	23	%

La formule rouge était normale au point de vue morphologique. Jusque-là il ne semble s'agir que d'une cyanose par sclérose pleuro-pulmonaire, artérite pulmonaire et insuffisance ventriculaire droite, mais l'existence d'un syndrome très net d'hypertension intracrânienne, l'existence des troubles sexuels, d'exophtalmie, de harcolepsie, devaient attirer l'attention de l'auteur sur une lésion cérébrale.

La radiographie du crâne montra des signes très importants : une selle turcique considérablement augmentée de volume et déformée, des clinoïdes postérieures déformées et effacées, comme on en voit dans certaines tumeurs hypophysaires ou néoplasmes du 3e ventricule. Là s'arrête l'évolution de cette observatio nqui vient appuyer le cas de Mariano R. Castex.

Si le cas n'est pas absolument démonstratif, car on ne peut s'empêcher de trouver dans le domaine cardio-pulmonaire des raisons suffisantes à l'explication de la cyanose, il est toutefois très suggestif.

Poursuivant ses travaux sur la question, Castex étudie ensuite les érythrocytoses associées à diverses maladies endocriniennes, à divers troubles neuro-psychiques. Il s'agit là, à part certains faits, d'adiposité ennuchoïde et de dégénérescence génito-sclérodermique d'arguments indirects.

Des polyglobulies ont été observées dans l'encéphalite

épidémique, dans la narcolepsie, dans les tumeurs du cerveau, dans les traumatismes crâniens, dans les maladies endocriniennes et d'autres manifestations du système nerveux central.

Dans l'encéphalite, signalons le cas de Gerwanovitch, de Model et Wolf, de Schulhof et Mabel Mathies, Fritz Salus, observant l'élévation du nombre des hématies, du taux de l'hémoglobine et de la proportion des réticulocytes chez cinq malades dont un atteint d'obésité encéphalitique avec léger parkinsonisme et trois narcoleptiques; dans aucun cas, la rate n'était hypertrophiée, ni la pression sanguine augmentée. Sur dix cas de maladie de Parkinson post-encéphalitique, observés par Da Rin et Costa, trois présentèrent une érythrocytose de 5.750.000, 5.800.000 et 6.500.000.

C'est surtout dans les états narcoleptiques, dont on connaît l'origine encéphalitique fréquente, que la polyglobulie a été étudiée. Dans un cas de Fritz Salus, la polycythémie était nettement en rapport avec les accès de narcolepsie. De même dans un cas de narcolepsie familiale de Da Rin et Costa. Il y a un cas déjà cité de Lhermitte et Peyre où les crises de narcolepsie étaient le seul signe d'une érythrémie occulte. En même tempe que la narcolepsie, on y trouve les accès si étranges et si brusques de dissolution de tonus, avec chute sans perte de connaissance, survenant à l'occasion des émotions et connus sous le nom de cataplexie. L'existence chez ce même malade des frissonnements, des tressaillements musculaires, des réflexes d'immobilisation émotionnelle complétaient le tableau clinique.

Gunther, en 1929, sous le nom de « polyglobulie cérébrale », apporte l'observation d'un homme de 26 ans, atteint de nombreuses crises de sommeil brusque (précédées d'une période d'apnée de 10 secondes et survenant surtout quand il était inactif), de céphalées diffuses, de polydypsie, d'une adiposité qui a commencé en même temps que la narcolepsie, d'un aspect ennuchoïde et enfin de polyglobulie dépassant 8 millions. Un traitement opothérapique par l'extrait thyroïdien et testiculaire fait tomber le poids de 110 kg. à 90 kg. et fait disparaître les crises narcoleptiques, mais ne modifie pas la polyglobulie.

L'auteur attribue l'augmentation des hématies à l'altération des centres organo-végétatifs du mésodiencéphale, tout comme la polydypsie et la narcolepsie, tout comme les troubles respiratoires, l'obésité et l'atrophie testiculaire.

M. Lichwitz admet la polyglobulie cérébrale et mentionne une observation personnelle d'acromégalie et d'érythrémie chez un sujet de 19 ans. Il croit même que le centre mésencéphalo-hypophysaire intervient dans certaines anémies graves observées au cours d'affections hypophysaires.

G. Lhermitte et Kyriaco ont présenté au mois de juin 1931, à la Société de Neurologie à Paris, une malade atteinte de syphilis infundibulo-tubérienne qui se traduisait par la narcolepsie, un diabète insipide, de l'obésité et de l'aménorrhée. Le taux des globules rouges était de 5 millions 500.000, il existait en plus de la leucopénie.

Lhermitte spécifie de nouveau qu'il y ait des cas de narcolepsie avec érythrémie pour lesquels « on peut se demander si l'énorme augmentation des globules rouges, au lieu d'être tenue pour la cause de narcolepsie, n'est en réalité que la conséquence de l'altération tubérienne, de même que la narcolepsie ou tout autre symptôme ».

Moreau, chez deux malades présentant des crises de narcolepsie, trouve un syndrome hématologique, constitué par une polyglobulie (5.700.000 et 6.060.000), une augmentation du taux de l'hémoglobine et une lymphocytose nette. En même temps, ces malades présentèrent des symptômes infundibulo-tubériens (obésité et petite selle turcique chez l'un, mains de géant et glycosurie alimentaire chez l'autre).

Un malade Guillain, Garcin et Lechelle, atteint de narcolepsie avec syndrome adiposo-génital et polyurie probablement névraxique, avait 5.760.000 globules rouges.

La polycythémie s'observe dans d'autres syndromes infundibulo - tubériens : dystrophie adiposo - génitale (Gugenheimer, Da Rin Costa), deux cas de diabète insipide (Da Rin Costa). Elle a été signalée dans les syndromes striés tels que la chorée d'Hundington. Elle s'observe aussi dans les syndromes pallidales. A cet effet, nous nous permettons de rapporter l'histoire d'une malade observée par

Paul Schiff, J.-O. Truelle et Ajuriaguerra, et dont ils ont pu faire la vérification anatomique.

Il s'agissait d'une femme de 76 ans, bien portante jusqu'à ces dernières années et qui fut atteinte brusquement en 1928 d'une paralysie généralisée. La guérison a été obtenue en quelques semaines et d'une façon complète.

A la même époque est appartue une erythrose qui a persisté depuis. Cette erythrose n'est pas localisée, elle atteint également les extrémités, les muqueuses du pharynx, les conjonctives palpébrales.

La malade a également présenté quelques épistaxis et une hématurie.

L'examen hématologique montre une augmentation du nombre des globules rouges qui atteignent 6.800.000. Les globules blancs sont également augmentés : 16.000, mais l'augmentation porte sur les éléments myéloïdes. La formule leucocytaire est :

Lymphocytes	6 %
Mononucléaires moyens	5 %
Grands mononucléaires	6 %
Polynucléaires neutrophiles	9 %
Polynucléaires éosino	4 %
Polynucléaires baso	0

Le taux de l'hémoglobine est de 90 %, la valeur globulaire de 0,66. La rate est normale, de même que le foie. La tension artérielle est de 11-6 au Vaquez.

Six semaines après sa première consultatoin (1933), apparition d'une chorée et qui s'accompagna d'un état confusionnel très marqué. C'était une chorée typique, bilatérale, sans rigidité, ni contracture et elle fut d'emblée considérable.

Les troubles choréiques s'exagèrent par crises qui durent plusieurs heures et persistent la nuit.

Même au cours de la crise la plus violente, la malade ne présente aucune rigidité et dès que l'accès a passé, elle montre une hypotonie marquée.

L'examen au repos décèle encore d'autres troubles du type cérébelleux. La démarche est hésitante, la station debout difficile. Il existe de l'adiadococinésie. Il n'y a pas de signes pyramidaux.

Les réflexes sont diminués sans être abolis.

En même temps la malade présente un état confusionnel avec obnubilation de la conscience.

L'évolution a abouti progressivement à la mort.

Donc, cette malade a présenté cinq ans avant sa mort des phénomènes cataplectiques accompagnés d'erytyhrose et de troubles moteurs qui ont rapidement et complètement rétro-

cédé, tandis que la polycythémie s'installait d'une façon définitive. L'affection sanguine et le tableau clinique correspondent à la maladie de Vaquez. C'est seulement quelques mois avant la mort qu'apparut un chorée bilatérale.

Devant ce tableau clinique, l'hypothèse d'une atteinte des noyaux gris centraux et de la région infundibulo-tubérienne fut soulevée, elle a été confirmée par l'examen anatomique.

Les auteurs trouvèrent surtout des lésions pallidales, ils ont noté une démyélinisation extrêmement marquée et bilatérale, et des noyaux de la région infundibulo-tubérienne.

Ils ont également remarqué des lésions discrètes du cervelet, diminution du nombre des cellules de Purkinje avec prolongements détruits. Ces auteurs attribuent aux lésions pallidales l'erythremie et la chorée dont a souffert la malade, se basant sur le rôle des centres parathalamiques, à côté des centres hypothalamiques dans la régulation de l'hématopoïèse.

Mais ces lésions pallidales ont surtout été rencontrées au cours de la maladie opposée à la polyglobulie, dans des cas de neuro-anémie.

D'après ces auteurs, ces faits ne sont qu'apparemment contradictoires. Ils pourraient indiquer que le territoire nerveux qui règle l'hématopoïèse est étendu. Ils pourraient indiquer aussi, et ici s'arrêtent les conclusions de ces auteurs, que des lésions apparemment identiques peuvent produire tantôt une inhibition, tantôt une excitation de l'hématopoïèse.

D'autres auteurs trouvèrent aussi l'association de polyglobulie et chorée. Ainsi Doll et Rothschild observèrent quatre frères, dont deux étaient atteints de chorée de Hutington avec un chiffre à peu près normal, les deux autres avaient une polyglobulie nette aux environs de 6.500.000.

Hecht et Weill relatent un cas de polyglobulie en rapport avec un trauma et ils relèvent dans la littérature un cas où un trauma suivi de commotion cérébrale aggrave une polyglobulie.

De même Bernales rapporte plusieurs observations des malades atteints de traumatismes craniens et dont le nombre des globules rouges a été considérablement augmenté, le chiffre variant entre 5.500.000 et 6.500.000. Il a en même temps observé une augmentation progressive des leucocytes. Dans quelques cas, il note une inversion de la formule leucocytaire.

Guillain, Garcin et Lechelle rapportent l'observation d'un malade atteint d'un diabète insipide consécutif à un traumatisme cranien et ils trouvent une polyglobulie occulte (6.970.000) tombant un an après à 5.940.000 parallèlement à une notable amélioration clinique. Voici l'observation:

Il s'agissait d'un homme de 38 ans qui subit un traumatisme cranien au cours d'un accident.

Quinze jours après l'accident, apparition d'une polydypsie considérable avec polyurie atteignant parfois 12 litres par 24 heures. Apparition concomittante d'une obésité avec déficit sexuel Pas d'érythrose des téguments mais les chiffres globulaires sont les suivants :

globules rouges	6.070.000
globules blancs	8,700
Hémoglobine	90 p. cent
Valeur globulaire	0,64

La formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	62 p. cent
— eosino	4
— baso	1
Grands mononucléaires	5
Moyens	16
Lymphocytes	11
Myelocytes neutres	10

Pas d'hémacies nucluéées.

Examen somatique négatif.

Un an après, amélioration importante, le malade ne boit et n'urine plus que 2 litres 500 gr. par jour. Le poids a baissé à 66 kg.

L'examen du sang:

globules rouges	5.940.000
globules blancs	7.500

La formule leucocytaire:

polynucléaires neutres	52 p. cent
éosino	5
baso	1
grands mononucléaires	3
moyens	14
lymphocytes	23
f. de transition	2

Pas d'hématies nucléées, pas de myélocytes.

Urechia, étudiant le cerveau « des cardiaques noirs », admet l'existence d'une asystolie cérébrale se traduisant par une cyanose, polyglobulie, hypertension veineuse, céphalée, hyper ou insomnie, fièvre d'origine centrale et troubles psychiques, il les rattache à l'hypertension encéphalique.

Les tumeurs encéphaliques sont susceptibles de provoquer une polyglobulie. En dehors d'un cas de Castex, d'érythrémie associée à l'hypertension intracranienne et stase papillaire, signalons le cas de Fritz Salus d'une tumeur du lobe frontal avec troubles mesocéphalo-hypophysaires, une tumeur du troisième ventricule (Du Rin et L. Costa), un kyste du troisième ventricule (Lucien Frey).

Meiner décrit un cas de polyglobulie avec 8.500.000 hématies chez un malade atteint d'un néoplasme du cerveau et dont la polyglobulie disparaissait après l'opération.

Dans deux cas relatés par Deneke, un gliome diffus du cerveau et un kyste du cervelet, il y avait en même temps une polyglobulie. Les symptômes diminuèrent après ponction du kyste, pour réapparaître quand il fut de nouveau rempli, les signes y compris la polyglobulie disparurent complètement après l'extirpation du kyste.

Frascani cite aussi un cas de tumeur du cervelet s'accompagnant d'une érythrémie. Il s'agissait d'un homme de 45 ans atteint d'une érythrose et de signes d'hypertension intracranienne.

La formule sanguine montra:

Globules rouges	5.840.000
Globules blancs	12.000

Une ventriculographie permit de localiser la lésion au niveau de la fosse cérébrale postérieure. L'auteur a pu faire la vérification anatomique et il trouva une tumeur vasculaire du cervelet.

Il conclut donc que c'était l'hydrocéphalie secondaire qui a agi sur la région infundibulo-tubérienne donnant naissance à l'érythrémie.

Un malade de 44 ans, ancien syphilitique, observé par Galindez et Sanguinetti, présentait depuis quatre ans une coloration de plus en plus accentuée du visage et des mains, caractéristique de la maladie de Vaquez, quand il suc-

comba après l'apparition d'un syndrome du lobe frontal. L'autopsie montre l'existence d'un endothéliome volumineux du lobe frontal droit. L'examen minutieux des noyaux diencéphaliques, en vue de chercher des lésions syphilitiques susceptibles d'expliquer la polyglobulie, n'apporte aucun résultat positif. Un malade de Lechelle, Douady et Joseph, présentait un syndrome adiposo-génital, de la glycosurie, de l'exophtalmie bilatérale et une hémiparalysie droite des nerfs de l'étage postérieur pour une tumeur de la base du crâne, attirant l'attention par une coloration marquée des téguments, le chiffre des hématies étant de 6.200.000.

Mais les altérations éréthrocytaires sont surtout fréquentes au cours des lésions de la région infundibulo-hypophysaire.

Guillain, Garcin et Lechelle rapportent l'observation d'une tumeur de la poche de Rathke avec polyglobulie.

Voici l'histoire du malade: Jeune homme de 17 ans. A l'âge de 12 ans, céphalées vives avec vomissements. Présente deux crises convulsives, puis tout rentre dans l'ordre. Réapparition à l'âge de 15 ans des maux de tête fronto-orbitaires, parfois accompagnés de vomissements. Puis baisse de la vue à évolution rapide vers la cécité complète.

A l'examen: syndrôme adiposo-génital, infantilisme avec absence des caractères sexuels secondaires.

Examen neurologique: complètement négatif.

Examen oculaire: atrophie optique consécutive à une stase papillaire bilatérale.

La radiographie crânienne révèle un amincissement des os de la voûte avec élargissement des sutures et surtout une augmentation notable de la largeur et profondeur de la selle turcique, une résorption des apophyses clinoïdes postérieures. On distingue en outre au centre de la cavité sellaire une petite tache sombre arrondie et des petites taches sus-jacentes qui se retrouvent sur un second cliché de contrôle.

L'examen hématologique montre :

Globules rouges	6.380.000
Globules blancs	9.200
Hémoglobine	90 %

La formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	47 %
— éosino	4 %
Grands mononucléaires	7 %
Moyens	28 %
Lymphocytes	12 %

Pas de formes anormales, pas de réaction myéloïde.

Une autre observation d'un plus haut intérêt est également relatée par ces mêmes auteurs: il s'agissait d'une malade présentant un adénome hypophysaire avec polyglobulie. Le chiffre globulaire revient absolument à la normale après l'ablation de l'adénome. Cette observation a la valeur d'une véritable expérience de physiologie, montrant l'importance de cette région au point de vue régulation hématique.

Voici l'observation:

Femme de 24 ans, apparition depuis 2 ans d'une acromégalie caractérisée par une augmentation du volume des pieds et des mains. Suppression des règles, facies bouffi. Céphalée avec douleurs rétro-orbitaires. Troubles oculaires avec scotome central, caractérisés par une diminution de l'acuité visuelle. Radiographie du crâne: montre une selle turcique anormalement grande avec contours irréguliers, sur film cintré la tumeur hypiphysaire apparaît de la grosseur d'une petite noix.

Le L. C. R. est normal.

Examen hématologique :

Globules rouges	6.511.400
Globules blancs	7.400

La formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	51 p. cent
éosino	2 p. cent
Grands mononucléaires	7 p. cent
Moyens	11 p. cent
Lymphocytes	29 p. cent

Pas de formes anormales.

La malade est opérée le 17 juin 1931 par le Dr Clovis Vincent qui fait l'ablation d'une adénome hypophysaire. Disparition de la céphalée et progressivement du syndrome acromégalite.

L'examen hématogique :

Globules rouges	4.700.000
Globules blancs	7.100
Valeur globulaire	0,64

formule leucocytaire :

polynucléaires	neutrophiles	68 p. cent
	eosino	1 p. cent
	baso	1 p. cent
grands mono		4,5 p. cent
lymphocytes		24 p. cent

Les examens sanguins faits ultérieurement montrent une formule à peu près logique.

Pour ces auteurs, la polyglobulie apparaît comme une conséquence d'une lésion hypophyso-tubérienne, que cette lésion soit grossière (tumeur) ou hystologique comme dans certains traumatismes ou certains cas de névraxite frappant électivement la région diencéphalique.

Nous avons déjà relaté le cas de Sabrazes et Bonnes d'un syndrome acromégalique avec 5.874.500 globules rouges.

Deux cas d'acromégalie et une tumeur détruisant la selle turcique avec 5.800.000 à 6.200.000 globules rouges chez des malades de Marquio, une acromégalie avec érythrémie à l'âge de 19 ans (Lichwitz). Une tumeur hypophysaire avec polyglobulie de 6.010.000 observée par Baserga et Angelo.

Il s'agissait d'un malade de 30 ans présentant des troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle) une adiposité généralisée et troubles sexuels.

L'examen du sang montra:

Globules rouges	6.010,000
Globules blancs	9.500
Valeur globulaire	0,94

une proportion de 0, 20 pour cent des reticulocytes, augmentation de la masse sanguine ne portait que sur les globules et non sur le plasma.

L'auteur soulève la question de l'origine hypophysaire, donc endocrinienne de la polyglobulie, se basant sur le fait que les polyglobulies se voient surtout au cours des syndromes infundibulo-hypophysaires. Il existe depuis les travaux de Cushing un syndrome hypophysaire connu sous le nom de maladie de Cushing ou adénome basophile qui comporte comme principaux signes une coloration rosée de la face et du tronc (coïncidant avec une adiposité de ces régions et des vergetures caractéristiques), associée souvent à une polyglobulie, les autres symptômes sont l'hirsutisme, l'hypertension artérielle, des troubles génitaux, une ostéoporose généralisée et la glycosurie. Le chiffre des globules rouges s'élevait à 8.100.000 avec 154 % d'hémoglobine dans un cas de Moehling et Bates, où la réaction basophile de l'hypophyse était, il est vrai, secondaire à une tumeur maligne de la surrénale avec métastases pulmonaires.

Rappelons aussi les cas de polycythémie s'élevant à 7.600.000 globules rouges qui ont été rapportés à la Société Royale de Londres par Stolkind et par Hare chez des malades présentant le syndrome de Cushing et chez lesquels ils soulevèrent l'existence d'une lésion dans la région hypophysaire.

Flaks, Himmel et Zolnick admettent l'existence d'une hormone artehypophysaire qui agirait sur l'hématopoïèse en activant la moelle osseuse. Nous avons vu antérieurement leurs belles expériences.

D'autres syndromes endocriniens peuvent s'accompagner d'hyperglobulie comme, par exemple, maladie d'Adison et insuffisance ovarienne (Hirschfeld), Basedow (Zondek), infantilisme thyreogène, ennuchoïdisme, dégénérescence génito-scléro-dermique (Bauer), hyper ou hypothyroïdie, hyperépinephrie ou hypergénitalisme (Pende).

Mariano Castex et Gunther admettent, en pareil cas, une origine diencéphalique commune aux syndromes endocriniens et à la polyglobulie. Bravetta Giovianni, dans un cas de psychonévrose hystérique avec polyglobulie, met cette coïncidence sur la localisation de deux maladies aux ganglions de la base encéphalique.

A côté des hyperglobulies, quelques auteurs ont si-

gnalé le syndrome inverse, l'anémie dans les lésions des centres nerveux.

Striker, dans cinq cas d'acromégalie de la puberté, observe une chloro-anémie et attribue tous ces symptômes à une origine diencéphalo-hypophysaire.

Ricitelli, dans dix cas de lésions cérébrales diverses, signale une anémie plus ou moins marquée, surtout hypochrome, sans altérations importantes les globules rouges.

Ces faits autorisent donc à soulever la question de l'intervention des centres diencéphaliques dans la production de certains syndromes anémiques.

A la suite des travaux expérimentaux de Houssay, Roger et Orias, qui, après des hypophysosectomies et des lésions tubériennes chez le chien, constatèrent une baisse des globules rouges, ou pouvait se demander si un certain nombre d'anémies cryptogénétiques ne seraient pas liées à des lésions hypothalamiques.

Paviot et Dechaume, dans un cas de syndrome neuro-anémique, trouvent en même temps que des lésions médullaires, des lésions pallidales de même nature. Les lésions nerveuses et les modifications sanguines seraient fonction d'un même agent causal.

Lhermitte, Worms et Ajuriaguerra ont montré, dans un cas de maladie de Biermer: 1° des lésions de myelose funiculaire; 2° des lésions strictement localisées au pallidum et surtout des lésions vasculaires et cellulaires de la région hypothalamique, particulièrement du noyau paraventriculaire.

CHAPITRE VIII

Syndromes de la série blanche

2° Arguments expérimentaux et anatomiques

Des nombreux travaux ont démontré l'existence d'une leucocytose d'origine encéphalique.

Les réactions leucocytaires qu'on rencontre dans les maladies infectieuses, consistent dans une première phase de leucocytose, neutrophilie et d'éosinophilie, suivies d'une deuxième phase de diminution des leucocytes avec une relative lymphocytose et une augmentation des éosinophilies, ont été considérées comme dépendant du système végétatif par l'intermédiaire du système nerveux central.

Rosenow, en 1928, au Congrès de la Médecine allemande, signale que la piqûre du corps strié, du thalamus et de l'hypothalamus avec une aiguille électrique, provoque chez l'animal une leucocytose neutrophile souvent accompagnée d'une réaction normoblastique qui vient témoigner en faveur de l'excitation de la moelle osseuse.

Regia, Tomesco et Roman d'une part, Greco d'autre part, soulignent la constance d'une crise hémoleucocytaire après ponction lombaire. Elle consiste en une leucopénie (diminution de 2 à 4.000 leucocytes) qui est passagère et atteint son maximum au bout de 45 minutes. Cette leucopénie est suivie d'une leucocytose légère. D'après ces auteurs, il s'agirait d'un réflexe à point de départ méningé qu'ils appellent: réflexe spino-vasculo-sanguin.

Mariano Castex et Ontaseda notent, après ponction de la citerne, des modifications de la formule avec prédominance de la leucocytose sur la leucopénie.

Ginsberg et Helmayer observent également une leucocytose après ponction ventriculaire et citernale.

Les constatations de Hoff et Linhardt ont une valeur expérimentale en démontrant que l'injection d'air au cours de la ventriculographie chez l'homme, produit des

modifications importantes de la formule sanguine. Elle donne une leucocytose myelogène avec déviation vers la gauche de la formule d'Arneth.

Urechia et Dragomir, après injection d'air dans la cavité rachidienne par voie lombaire, constatent dans quatre cas de la polynucléose, dans cinq cas de la lymphocytose.

Ces phénomènes pourraient s'expliquer par les variations tensionnelles cérébrales agissant sur les points sensibles: troisième et quatrième ventricules.

Urra et Baena font des expériences sur les chiens. Chez 15 chiens, à la suite de petites blessures du cerveau intermédiaires, ils observent une augmentation des globules blancs s'élevant jusqu'à 12.000 et 15.000, passagère dans deux cas, persistant dans tous les autres durant la période d'observation de vingt jours à cinq mois. Cette leucocytose était indépendante de toute fièvre ou suppuration. Il y avait augmentation des neutrophiles qui fut durable chez cinq de ces animaux.

Da Rin et Costa provoquent par piqûre du diencéphale chez les lapins, une hyperleucocytose s'élevant à 25.000 avec neutrophilis, lymphocytopénie et hypoéosinophilie. Cette réaction est plus fréquente que la réaction érythroblastique. Elle ne coïncide pas toujours avec l'hyperthermie qui peut manquer.

S La ponction de la grande citerne (chez 4 lapins) n'a produit que des modifications insignifiantes du nombre des globules rouges, une augmentation modérée de celui des globules blancs vers la deuxième heure.

Etudiant la leucocytose avec neutrophilie qui accompagne la fièvre due à l'injection de protéine bactérienne ou de toute autre protéine, Freund et Grafe montrent que la section cervicale de la moelle du cobaye empêche cette réaction thermique et leucocytaire.

Hoff et Linhardt répètent la même expérience et eux non plus n'observent pas la leucocytose avec neutrophilie classique, mais en pratiquant seulement l'hémisection au lieu de la section complète, la réaction a lieu. Ces auteurs en concluent que les modifications de la série blanche dépendent des centres végétatifs supérieurs, dont les voies

traversent la moelle cervicale. La leucocytose due à l'injection des protéines ne dépend pas de l'élévation thermique, mais directement de l'influence du système nerveux central. Car chez les animaux à moelle cervicale sectionnée, on peut, en les chauffant, provoquer de grandes oscillations thermiques, qui ne s'accompagnent pas cependant des modifications de la formule leucocytaire.

Worrids observe, au cours de la diathermie cranienne, une leucopénie, qu'il ne retrouve pas en appliquant la méthode sur un autre territoire de l'organisme. Il interprète ce fait comme la conséquence de l'inhibition sur les centres végétatifs.

2° Arguments Cliniques

Un certain nombre de lésions nerveuses infundibulo-tubériennes susceptibles de provoquer l'hyperpolyglobulie sont également capables de produire des hyperleucocytoses généralement à type de polynucléose neutrophile, parfois à type de lymphocytose avec déviation de la formule d'Arneth vers la gauche.

Dans l'observation relatée par Baserga sur le cas d'une tumeur de l'hypophyse, on trouve 7.500 globules blancs avec:

Lymphocytes	42 p. cent
Monocytes	10 »
Neutrophiles	44 »
Eosino	2 »
Basophiles	2 »

Sabrazes, à l'examen hématologique des malades atteints de l'acromégalie, a rencontré des lymphocytoses. Les cinq cas précités de Fritz Salus, des polyglobulies diencéphaliques, comportent deux cas d'augmentation des leucocytes, trois cas de réaction éosinophilique, un cas de réaction basophilique, un cas avec présence de myelocytes.

Haguer signale de la polynucléose dans les tumeurs du troisième ventricule. Laruelle observe une tumeur kystique du troisième ventricule où des crises d'hypnolepsie ou d'hyperthermie paraissent déclenchées par des poussées

d'hypertension intrakystiques, s'accompagnant d'une leucocytose neutrophile.

Inspiré par les travaux de Wright et Livington, Koloday présente les résultats de ces observations sur la leucocytose qui suit les opérations intracérébrales. Pour 18 opérations pour des processus encéphalitiques non infectieux, il prouve que la leucocytose se produit dans une proportion de 210 % sur le nombre pré-opératoire; dans le cas où la dure-mère ne fut pas ouverte, l'augmentation ne dépassait pas 25 %.

Chez dix parkinsonniens post-encéphalitiques, Da Rin et Costa trouvent cinq réactions leucocytaires, se chiffrant de 9 à 14.000. Reinhardt signale des réactions leucocytaires dans les syndromes post-encéphalitiques.

Mozer, dans un cas de parkinson post-encéphalitique et dans trois tumeurs cérébrales, la leucocytose oscillait entre 10 et 15.000 avec neutrophiles et déviation de la formule vers la gauche.

Bien curieux est un cas cité par Gzouy et Schröder. Un malade présente de la fièvre avec hypertrophie de la rate et du foie, sans aucun signe d'une lésion nerveuse. Les globules blancs sont normaux, sauf une myelocytose de 10 % qui disparaît après traitement radiothérapeutique. On porte le diagnostic de leucémie aleucémique; plus tard apparaissent les signes caractéristiques de la maladie de Wilson, confirmés à l'autopsie par la découverte de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

Ricitelli, chez 31 sujets atteints de lésions cérébrales diverses, note 9 leucocytoses, plus ou moins marquées, une éosinophilie accentuée, deux monocytoses et neutrophilies, quatre monocytoses et lymphocytoses, neuf neutrophilies simples, deux monocytoses, deux lymphocytoses. Hoff rattache à une excitation du mésencéphale la leucocytose de la crise d'épilepsie, celle des attaques de paralysie, délirium trmens et de la schizophrénie.

Dans l'épilepsie, Wright a montré que la polynucléose avec éosinophilie dépend de l'intensité de l'attaque et se rencontre dans tout état d'excitation, même chez des individus bien portants.

De même Voisin et Rendu ont observé dans l'épi-

lepsie une leucocytose qui, d'après Bossard, serait du type mononucléaire et ne durerait que quelques minutes après la crise.

Pour Bouchez et Hustin, les variations leucocytaires seraient liées aux troubles vaso-moteurs qui accompagnent la crise. Leucocytose coïncidant avec la vaso-dilatation, à la fin du paroxysme, à sa phase parasympathique, leucopénie au contraire à la phase sympathique vaso-constructive du début.

Da Rin et Costa, dans trois cas d'épilepsie, ont noté également une certaine leucocytose, surtout après les accès, avec neutrophilie et déviation à gauche de la formule d'Arneth.

Hoff, dans ses observations, remarque qu'à la période préparoxystique il y a bien une chute de leucocytes avec lymphocytose relative. Elle est fugace et peut passer inaperçue si les recherches ne sont pas suffisamment poursuivies. Pendant et après la crise, on ne trouve qu'une leucocytose qui dans quelques cas est accompagnée d'une lymphocytose. Selon cet auteur, ces altérations sont dues à des excitations cérébrales en rapport avec la régulation nerveuse du sang, contrairement aux opinions d'autres auteurs qui supposent que la leucocytose des épileptiques est la conséquence des excitations motrices.

Au cours de la migraine, en dehors des modifications humorales qui précèdent et qui déclenchent peut-être la migraine, quelques rares auteurs ont décrit des modifications sanguines au cours de la crise.

Lippman a constaté une leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire.

Pasteur Valéry-Radot et Hamburger signalaient quatre fois une leucocytose et une fois une leucopénie.

Wittkower a décrit sous le nom « d'affectleucocytose » une leucocytose d'origine émotive.

Ginoberg et Herlinger ont signalé la réticulocytose après les fractures du crâne.

La commotion cérébrale s'accompagnerait presque toujours d'une leucocytose oscillant entre 12.000 et 30.000 et durant quelques jours, d'après les recherches de Von Valkenberg portant sur 40 cas. Il s'agit d'une polynucléose

82 % et diminution des lymphocytes (1 — 10 %). Cette lymphopénie existe presque toujours dès le premier jour et dure trois à cinq jours; elle n'est pas en rapport avec l'intensité de la commotion, ni avec la présence ou l'absence de fracture cranienne ou d'hémorragie cérébrale.

Elle est vraisemblablement liée à l'atteinte des centres régulateurs paraventriculaires. Elle constitue un signe important de commotion, l'absence de lymphopénie permettant de rejeter l'existence d'une véritable commotion.

Sato et Iashinata ont considéré en 1926 comme pathognomoniques des lésions striées, en particulier dans l'encéphalite épidémique, la disparition des peroxydases et l'augmentation des oxydases des globules blancs. Au cours d'affections qui atteignent les noyaux gris centraux, comme les encéphalites aiguës et certaines chorées graves, Leberkull et Siarmel voient disparaître les granulations peroxydasiques des polynucléaires; ces granulations réapparaissent lorsque le malade guérit. Calzaverra a vérifié l'existence de ce syndrome hématique strié dans deux cas de Parkinson post-incéphalitique, dans trois cas sur quinze de schizophrénie avec catatonie et catalepsie, chez quelques animaux intoxiqués par la bulbocapnine et son absence chez les animaux intoxiqués par le dial et le somnifène. Ce syndrome serait d'un fâcheux pronostic, le centre des paroxydases devrait être recherché au voisinage des noyaux oculomoteurs. Par contre, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette réaction.

Ces fréquentes altérations leucocytaires au cours des maladies du système nerveux central ont fait formuler à Rosenow cette hypothèse, si quelques maladies du sang et notamment la leucémie ne serait pas dépendante d'un trouble de la régulation sanguine cérébrale, d'autant plus que dans deux cas de leucémie lymphoïde, cet auteur trouva des altérations macroscopiques nettes du corps strié. D'autre part, Isidore Diamond trouva, dans 14 cas de leucémie, des lésions encéphaliques variées, dégénérescence des fibres nerveuses, phénomènes réactionnels vasculo-glio-méningés.

Tels sont les différents travaux et recherches qui ont apporté des données nouvelles sur la question de la régu-

lation nerveuse mésencéphalique de la formule sanguine.

De cette étude, il résulte que, dans un certain nombre de cas, les lésions diencéphaliques sont capables de déterminer des modifications de la formule sanguine, tant des leucocytes que des hématies. Il y a lieu de faire remarquer que peu des cas aboutissent à ce syndrome cliniquement appréciable, cependant certaines hyperglobulies aboutissent à une véritable érythrémie, soit généralisée, soit prédominant à la face, comme dans la maladie de Cushing. Un autre point important, il y a souvent à côté des lésions diencéphaliques une atteinte concomittante des glandes à sécrétion interne et en particulier de l'hypophyse. Il peut être alors difficile de distinguer la part qui revient au système nerveux et au système endocrinien. Les tumeurs de la région du troisième ventricule compriment la pituitaire et les néophasies de cette glande irritent les centres infundibulo-tubériens.

L'intervention de l'hypophyse sur la régulation sanguine est fort discutée.

Pour Houssay, Roger et Orias, l'ablation de l'hypophyse ne donne ni hyper ni hipoglobulie et les extraits hypophysaires sont sans action sur la formule érythrocytique.

Pour Flaks, Himmel et Zolnik, l'ablation de l'hypophyse donne une hypoglobulie marquée et qui s'améliore sous l'action des extraits antéhypophysaires.

Il est donc bien difficile de ne pas faire jouer un rôle à cette glande dans la polyglobulie. Car dans le syndrome de Cushing qui comporte une érythrose manifeste et une polyglobulie fréquente, l'adénome basophile est purement microscopique et ne peut exercer aucune action de compression sur les centres neuro-végétatifs de la base. Il est vrai que, depuis les travaux de Roussy et Mosinger, il y a une telle intrication nerveuse endocrine et neuro-endocrine entre les fonctions diencéphaliques et hypophysaires que pareille discrimination n'a guère plus d'importance.

Il existe donc au niveau du diencéphale des centres régulateurs de la formule sanguine, vraisemblablement voisins des centres du sommeil, en raison de l'association fréquente de la polyglobulie et de la narcolepsie par exemple.

Baserga se pose cette question, à savoir si l'érythrose des lésions diencéphaliques et bien primitive, ou secondaire à un autre trouble métabolique, si ce ne serait pas une érythrose réactionnelle, destinée à compenser la réduction de la fixation de l'oxygène sur les globules rouges. Etienne May, se basant sur la coexistence, dans les ventriculographies, d'une élévation de la température parallèle à la leucocytose, pense que les centres régulateurs du sang sont voisins des centres thermiques. Il se demande même si la leucocytose des maladies infectieuses n'est pas d'origine cérébrale et liée à l'irritation par les toxines microbiennes de certains noyaux végétatifs de la base; en faveur de cette opinion, il invoque, entre autres arguments, les expériences suivant lesquelles l'injection des toxines microbiennes au lapin n'entraînerait plus de leucocytose, si on a au préalable sectionné la moelle.

CHAPITRE IX

Dispositif régulateur

La fonction hématopoïétique, comme toute fonction complexe, a besoin, pour son bon fonctionnement, d'un système de coordination entre les différents organes qui la régissent.

Parmi les appareils coordinateurs, le système nerveux joue un rôle capital. Ce système agit le plus souvent dans son ensemble, mais il est évident qu'il existe à différents niveaux de l'axe encéphalique des formations plus spécialisées pour les fonctions déterminées.

Certains auteurs pensent que les centres viscéraux supérieurs n'ont pas une localisation bien déterminée, comme les centres moteurs par exemple, mais qu'ils sont éparpillés dans toute la masse nerveuse.

Da Rin et L. Costa concluent que s'il est bien évident qu'il existe une influence des noyaux de la base sur la formule sanguine, les faits observés ne permettent pas de conclure que cette influence s'exerce par l'intermédiaire d'un centre végétatif de l'hématopoïèse.

De nombreux auteurs, au contraire, localisent d'une façon précise le siège de ce centre.

Ainsi Hoff et Linhardt provoquent chez les animaux en expérience par l'injection d'une protéine une leucocytose avec neutrophilie, phénomène qui ne se produit pas si on sectionne la moelle cervicale de l'animal. Les auteurs concluent donc que le centre chargé de la régulation leucocytaire est situé au-dessus de cette région, probablement au niveau de l'hypothalamus.

Recitelli, nous l'avons vu, propose deux centres: l'un principal hypothalamique, un deuxième secondaire ou nœud du passage, situé au niveau du quatrième ventricule.

Dans la discussion du centre hypothalamique, l'erreur fondamentale de certains auteurs a été de confondre la localisation d'une fonction, avec celle d'une lésion, produisant des symptômes donnés. C'est en se plaçant au point de vue lésionnel qu'on peut parler d'un dispositif régulateur de l'érythropoïèse.

CHAPITRE X

Mécanisme d'action du dispositif régulateur

En présence d'une érythrémie avec sympômes hypothalamiques, il faut, avant de recourir à l'hypothèse d'un centre régulateur de l'érythropoïèse, éliminer les causes habituelles de l'augmentation relative ou absolue des éléments figurés du sang. Il faut d'abord envisager les causes ordinaires de la polyglobulie.

En premier lieu, la concentration du sang par perte d'eau (sueurs abondantes, diarrhées chroniques). Le diabète insipide, caractérisé par l'inaptitude des tissus à retenir l'eau, pourrait amener également une polycythémie, mais cette polyglobulie ne se voit pas dans tous les diabètes insipides et, d'autre part, n'accuse aucune proportionnalité avec l'intensité de la polyurie.

Dans le syndrome adiposo-génital, la surcharge graisseuse du cœur pourrait être incriminée comme facteur de défaillance myocardique et la polyglobulie pourrait reconnaître dans certains cas comme cause principale une stase veineuse par hyposystolie. Cette hypothèse mérite quelque considération et on peut parfois trouver des polycythémies symptomatiques d'un trouble circulatoire.

Ainsi après avoir éliminé les causes habituelles de la polyglobulie, on revient à envisager l'hypothèse la plus satisfaisante pour tous les cas où ce syndrome a été trouvé associé à d'autres signes hypothalamiques, c'est-à-dire d'un centre régulateur.

Le mécanisme de la polyglobulie (et probablement aussi de la leucocytose), d'origine diencéphalique, fait intervenir les organes érythro et hémopoïétiques, rate et moelle osseuse. Les expériences de Schulhof et Mabel Mathies, d'après lesquelles la polyglobulie d'origine diencéphalique n'existerait pas chez les animaux auxquels on a enlevé la rate, seraient en faveur de l'intervention exclusive de cet

organe. Ces auteurs concluent que la rate agit par spléno-constriction.

Mais d'autres auteurs (Rosenow, Lhermitte) ne confirment pas cette hypothèse et acceptent l'action directe sur la moelle. En effet, Rosenow trouve une réaction normoblastique chez les animaux en expérience, caractéristique de l'excitation médullaire. Ricitelli trouve dans la moelle osseuse de ses cobayes des signes d'activité suffisants pour expliquer le mécanisme des modifications sanguines.

Donc que la rate intervienne ou non dans le mécanisme nerveux de la polyglobulie, son rôle ne peut être que de second plan, puisque le sang des polyglobuliques a montré à l'examen des éléments myélogènes.

Nous avons vu, d'autre part, que plusieurs auteurs ont trouvé des lésions pallidales au cours des polyglobulies ou anémies (Worms, Lhermitte, Paviot et Dechaume) ; il est donc également permis d'envisager qu'une lésion pallidale puisse intervenir dans la régulation de lhématopoïse, soit en exaltant, soit en diminuant cette fonction.

Comment le système neuro-végétatif de la base met-il en branle les réactions médullaires et spléniques? Est-ce par l'intermédiaire du sympathique?

Déjà en 1700, Duverney a montré la présence des fibres nerveuses dans la moelle osseuse, puis on démontra la présence des fibres libres dans la pulpe splénique et des vaisseaux qui arrivent aux corpuscules de Malpighi (Riegele).

Glaser a décrit dans les vaisseaux jusqu'aux plus fines ramifications capillaires qui se rendent à la moelle osseuse, de nombreuses fibres avec ou sans myéline dont le rôle serait surtout vaso-moteur.

Est-ce par l'intermédiaire de l'hormone pituitaire ou autres, par la décharge d'adrénaline?

L'apparition de la polyglobulie a été d'abord attribuée à la spléno-contraction par le mécanisme hypophyso-surrénal (Moehling et Bathes). Cette hypothèse est difficilement soutenable, elle ne permet pas d'expliquer la polyglobulie d'origine diencéphalique.

Cannon et Isquierdo pensent que les centres végétatifs supérieurs déchaînent par voie sympathico-surrénale une spléno-contraction qui donne la polyglobulie.

D'après Muto, le foie jouerait un rôle important dans la régulation de la leucocytose. D'après cet auteur, du centre diencéphalique de la leucocytose passe un stimulus par les fibres centrifuges et par le nerf splanchnique vers le foie. L'auteur désigne sous le nom de « nentrophiline » la substance qui augmente le nombre des leucocytes. Cette substance passe du foie et va agir sur la moelle osseuse où elle provoque la multiplication de jeunes cellules des futurs neutrophiles. Ainsi d'après cet auteur, le foie est l'organe intermédiaire indispensable dans le mécanisme de la leucocytose centrale.

Actuellement la question n'est pas encore élucidée.

Ainsi donc, plus s'étend le champ de nos connaissances biologiques et plus le système nerveux central nous apparaît comme le grand régulateur de notre organisme, en particulier par l'intermédiaire de ses formations diencéphaliques en connexion étroite avec l'hypophyse. Il y a déjà longtemps qu'on connaît le rôle de l'hypophyse à peu près inséparable aujourd'hui de celui de l'infundibulo-tuber dans le développement statural (acromégalie, gigantisme, ou au contraire, infantilisme) et dans l'apparition des caractères sexuels, eux-mêmes si intimement liés à la croissance (syndrome adiposo-génital).

La connaissance du diabète insipide nous avait appris l'importance des centres infundibulo-tubériens et de la glande pituitaire dans le métabolisme de l'eau.

L'étude de l'encéphalite a montré, en faisant apparaître parfois en quelques mois des obésités souvent monstrueuses, le rôle du diencéphale dans le métabolisme des lipides. Il semble même que la disposition segmentaire du pannicule adipeux soit réglée par le système endocrino-sympathique.

Il y a 10 ans, la tendance était de rattacher l'origine des perturbations diencéphaliques spontanées ou provoquées à la lésion de tel ou tel groupement cellulaire, on

admettait par exemple que les noyaux tubériens présidaient à la régulation de l'eau et du sel, que le noyau paraventriculaire tenait sous sa dépendance le métabolisme hydrocarboné. Aujourd'hui, cette discrimination est loin d'être certaine. Ce qui semble certain, c'est qu'il n'existe pas un centre exclusif de telle ou telle fonction, car il n'est pas de symptôme hypothalamique qui apparaisse parfaitement isolé, les perturbations de la température s'intriquent avec celles du métabolisme des lipides et hydrates de carbone, celles-ci s'uniraient souvent avec l'hypnolepsie et les troubles sanguins. De telle sorte qu'on peut admettre comme très probable, l'existence de corrélations étroites entre ces diverses manifestations pathologiques.

Les grandes fonctions comme le sommeil et comme la thermogenèse dépendent du mésocéphale.

On connaît depuis longtemps l'action des centres sympathiques cérébraux sur la respiration: tachypnée, dyspnée et asthme d'origine cérébrale, sans oublier la respiration de Cheyne-Stockes.

Pendant de nombreuses années, on n'a voulu reconnaître comme régulateurs du cœur que les nœuds sympathiques intra-cardiaques et les ganglions cervicaux, voici que maintenant on attribue une origine encéphalique à certaines bradycardies et tachycardies.

On a décrit un mécanisme régulateur central de la tension artérielle et on soupçonne des mécanismes analogues pour la pression nerveuse et le tonus des capillaires.

Et voici que complétant cette longue liste des centres encéphaliques réglant nos fonctions vitales, s'inscrit celui de l'équilibre de la formule hématologique, en attendant que soit confirmée l'existence d'un contrôle nerveux central de la composition chimique, en particulier de l'équilibre acido-basique du sang.

Ainsi le cerveau moyen nous apparaît de plus en plus comme le centre où viennent se grouper les leviers de commande des principales fonctions végétatives (Etienne May).

Tous les faits que nous venons d'étudier illustrent suffisamment la pathologie diencéphalique et nous dispensent d'insister sur l'intérêt et l'importance que présentent les

manifestations végétatives cérébrales non pas seulement pour le neurologiste, mais aussi pour le médecin.

Toutefois, beaucoup des problèmes concernant la régulation centrale ne sont pas encore élucidés, il faut donc se garder, en ce chapitre plus qu'en un autre, d'un enthousiasme excessif et à des diagnostics de facilité et l'esprit critique doit toujours rester éveillé. « Il faut reconnaître que l'influence du système nerveux végétatif diencéphalique est profonde en bien des domaines, mais gardons-nous de faire de cette région une sorte de « tarte à la crème » qui donne réponse à tout. Méfions-nous des théories fertiles en illusions alors que nous avons besoin de réalité et de clarté. » (Lhermitte.)

CONCLUSIONS

1°) Il est actuellement incontestablement établi que le système nerveux central exerce une grande influence sur l'hématopoièse aussi bien sur la série rouge que sur la série blanche, par l'intermédiaire d'un centre nerveux régulateur.

2°) Ce centre régulateur prend part parmi les autres centres régulateurs de nos grandes fonctions vitales, comme celui du sommeil, de la thermogenèse, de divers métabolismes, etc. et il rentre aussi dans le vaste cadre du système neuro-végétatif. Sa réalité ne peut être discutée, nous avons vu que très souvent quand il y a un trouble du centre hématopoiètique les autres centres neuro-végétatifs sont également troublés dans leur fonctionnement. Ainsi Gunther, Lhermitte, Peyre, Cuillain et Garçin ont rapporté plusieurs observations ou la polyglobulie s'intriquait avec la narcolepsie, le syndrome adiposo-génital, la catalepsie, le diabète, l'obésité. De même Fritz Salus rapporte des cas ou la poliglobulie s'intriquait avec des symtômes diencéphaliques variés, comme la narcolepsie, obésité post-encéphalique avec parkinsonisme.

3°) Grâce à l'expérimentation, à la clinique et à l'anatomopathologie le siège du centre régulateur a pu être déterminé. Il se trouve au niveau du diencéphale, région où sont groupés la plupart des autres centres organo-végétatifs. La dénomination donnée à cette région « le cerveau de la vie végétative » est très justifiée. Nous avons vu qu'une lésion du diencéphale provoque souvent non seulement une augmentation durable du nombre des hématies ou des globules blancs mais aussi que l'altération diencéphalique provoquée chez l'animal

se traduit par une modification notable de la formule sanguine tant qualitative que quantitave. Des expériences de Schulhof, Mabel-Mathies, Rosenow, Ricitelli et Mozer il résulte que l'atteinte de l'hypothalamus provoque l'apparition d'une polyglobulie accompagnée parfois d'une réaction normoblastique et d'une leucocytose marquée.

Hoff d'autre part a publié des cas où une simple irritation ventriculaire, telle que la réalise chez l'homme l'injection ventriculaire d'air, s'accompagne d'une leucocytose myélogène, de même les tumeurs du troisième ventricule entraînent souvent des modifications sanguines du même ordre.

4°) La qualité de la lésion doit également entrer en considération, car le système neuro-végétatif semble réagir d'une toute autre manière aux altérations qu'il subit, que le système cérébro-spinal. Tous les faits rigoureusement observés montrent que ce qui importe dans le déterminisme des manifestions hypothalamiques, c'est beaucoup moins l'intensité et l'étendue de la lésion que sa qualité et sa topographie, et, on peut dire que «ce sont les plus petites lésions qui font éclore les plus éclatants syndromes » (Lhermitte) sous la condition que ces lésions atteignent les régions sensibles.

6°) La nature de la lésion qui peut être soit destructive, soit excitante ne semble pas jouer un très grand rôle, vu l'ignorance dans laquelle nous sommes à savoir si un processus morbide agit comme excitation ou destruction. Une chose semble certaine, c'est que les conséquences cliniques d'une altération d'ordre inflammatoire spécifique ou non, ne se distinguent en rien de celles qui font éclore des processus tout différents par leur nature, tels que les foyers hémorragiques ou malacciques, les compressions néoplasiques ou autres. En cas de destruction complète de l'hypothalamus, bien souvent aucune manifestation végétative n'apparaît. Ainsi Cushing a pu enlever complètement l'infundibulo-tuber

sans qu'il en résulte aucune manifestation fâcheuse. Aussi Cushing conclut-il que la destruction complète du sympathique et du para-sympatique est moins riche en conséquences que l'altération de ces appareils.

6°) Le mécanisme des variations globulaires est encore discuté. Certains auteurs (Schulhof et M. Mathies) pensent que l'intervention de la rate est indispensable, elle agirait par spléno-contraction. Ces auteurs n'observent aucune modification sanguine si on enlève la rate aux animaux en expérience.

D'autres font intervenir la moelle osseuse. Rosenow, Lhermitte, Riticelli trouvent une réaction normoblastique caractéristique de l'excitation médullaire. Il semble actuellement que le rôle de la rate est de second plan. Dernièrement Muto fait intervenir le foie qui par un stimulus qu'il appelle la neutrophiline, exciterait la moelle osseuse et qui donnerait alors des signes de réactivation.

7°) **Le mode d'action.**

Certains auteurs ont attribué un rôle au sympathique et à la voie sympathico-surrénale.

D'autres auteurs pensent à l'intervention de l'hypophyse qui agirait sur la moelle osseuse grâce à une hormone hématopoiètique. Le rôle de l'hypophyse n'est pas encore complètement élucidé, faut-il faire intervenir une simple corrélation fonctionnelle hypophyso-hypotalamique ? (Roussy et Mosinger). La question est encore à létude.

De cette étude ressort donc de plus en plus l'importance grandissante du diencéphale dans la genèse de certaines modifications de la formule sanguine. Dans l'état actual de nos connaissances il est encore trop prématuré de pouvoir formuler une conclusion ferme, la lumière commence à se faire sur cette importante question de la régulation centrale du sang et si de multiples problèmes restent encore sans solution, un grand pas a été fait par la mise en évidence des centres supérieurs réglant l'hématopoièse.

BIBLIOGRAPHIE

CASTEX : Le rôle du système nerveux central dans la régulation de la formule sanguine. Le Sang nº 6, 1931.

DARIN ET COSTA : Influence du système nerveux végétatif central sur la formule sanguine : La Clinica médica-italiana, avril 1934.

L'HERMITTE : Hypothalamus et hématopoièse. Revue de Neurologie, tome I, 1934.

RICITEELLI : Recherches cliniques et expérimentales sur la régulation encéphalique des éléments morphologiques du sang : Rivista di patologia nervosa e mentale, sept. 1933

BASERGA : Polyglobulie par lésion diencéphalo-hypophy saire : Il poli clinico, janvier 1934.

GUILLAIN, LECHELLE ET GARÇIN : Annales de Médecine XXXI, 1932.

GUILLAIN, LECHELLE ET GARÇIN : Bull. de Soc. de Biologie, février 1931.

HOUSSAY, ROGER ET ORIAS : Hémoglobine et nombre des érythrocytes des chiens hypophysoprivés. Soc. de Biol. LVIII, 1931.

L'HERMITTE ET PEYRE . Narcolepsie - catalepsie. Revue de Neurologie, mars 1930.

SCHULHOF, MABEL-MATHIES ; Journal of Americ. Ass. T. LXXXIX 1927.

URRECHIA : Paris Médical 1930.

OBREGIA, TOMESCO ET ROMAN : Soc. de Biol 1922.

URECHIA et DRAGOMIER : Soc. de Biol. 1929.

ROSENOW : Dertsche Méd. Wochenschrift nº 89, 1930.

WITKOWER ; Leucocytose affective. Klin. Wochensch. 1929.

FRASCANI : Poliglobulia y eribrosis en un angiona del cerebelo.

I. BERNALÈS : Regulation nerviosa de la sangre.

SCHIFF, TRUELLE, AJURIAGUERRA : Encéphale nº 3 1936.

L'HERMITTE ET KYRIACO : Revue de Neurol. 1931.

L'HERMITTE : Les syndromes anatomocliniques de l hypothalamus. Rap. à la XIVe Réunion neurologique internat. 1934 ; Revue Neurologique, juin 1934.

L'HERMITTE, WORMS ET AJURIAGUERA : Syndrome neuro-anémique et altérations diencéphaliques. Revue Neurol. Juin 1934.

FLAKS-HIMMEL, ZOLNIK : Presse Médical, nov. 38.

MUJI MUTO : On the hépatie regulation of central leucocytosies, Trans. soc path. Japon 1936

ROUSSY : Revue de Neurol, Mai 1938.

Table des matières

Introduction : Page 9
Chapitre I : Historique. 11
Chapitre II : Notions générales de l'hémotopoièse 13
Chapitre III : L'hématopoièse chez l'adulte 16
1° Les globules rouges
2° Les globules blancs
3° Conceptions générales de l'hématopoièse.
Chapitre IV : La Composition du sang 23
La formule sanguine
Chapitre V : Physiologie du sang 29
Nécessité d'un appareil régulateur?
Chapitre VI : Le système nerveux et la formule sanguine 32
1° Le système nerveux végétatif et la formule sanguine
2° Le système nerveux central et la formule sanguine
Le centre régulateur diencéphalique
Chapitre VII : Syndromes de la série rouge 37
1° Arguments expérimentaux et anatomique
2° Arguments clinique
Chapitre VIII : Syndromes de la série blanche : 53
1° Arguments expérimentaux et anatomiques.
2° Arguments cliniques.
Chapitre IX : Dispositif régulateur 61
Chapitre X : Mécanisme d'action du dispositif régulateur 62
Conclusions 69
Bibliographie 70

Le Président de Thèse
TANON

Vu le Doyen
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
G. ROUSSY